

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX
R. DESCHIENS ET M. RIOU



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an, six semaines après chaque séance qui a lieu le 2^e mercredi du mois ; à partir de l'année 1952, ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT POUR 1953 : France, Colonies, 2.500 fr. ; Etranger \$ 9.
Belgique et Luxembourg : 450 fr. belges.

SOMMAIRE DU NUMÉRO 2

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES.	165
CORRESPONDANCE.	166
COMMUNICATIONS	169
BRYGOO (E.). — Action du chloramphénicol sur le bacille de Whitmore	169
GIROUD (P.), GAILLARD (J.) et ROGER (F.). — La démonstration des mutants dans les rickettsioses et plus particulièrement pour l'agent étiologique de la fièvre boutonneuse, <i>Rickettsia conori</i>	173
BOIRON (H.) et CAMAIN (R.). — Quelques considérations sur un cas de rage humaine observé à Dakar	176
MONTESTRUC (E.). — Considérations sur les fausses réactions sérologiques de la syphilis chez les Antillais	180
CASILE (M.) et SACCHARIN (H.). — A propos du traitement de la leishmaniose américaine	184
MONTESTRUC (E.), BLACHE (R.) et MARTIN de MIRANDOL (P.). — Les protozoaires intestinaux parasites de l'homme à la Martinique	188
BROUNST (G.) et NAFFAH (N.). — Un foyer de filariose au Liban. Traitement par le diéthylcarbamazine. Les résultats d'un essai de dépistage par l'intradermo-réaction.	191
MAILLOT (L.). — Répartition des glossines en Afrique Equatoriale Française	195
CAVIER (R.) et SAVEL (J.). — Un nouveau cas de parasitisme accidentel d'un myriapode dans le tube digestif de l'homme	197
TOUMANOFF (C.). — Contributions à l'étude des tabanidés de l'Indochine	200
CAMAIN (R.). — Cellules hépatiques à noyaux vacuolaires observées dans les cirrhoses tropicales	205
LEPESME (P.) et DOUCET (J.). — Sur un cas d'envenimation par <i>Atractaspis</i> , vipéridé Ouest-Africain	207
MERLE (F.). — Apparition de la Fièvre de Malte au Niger	211
DESCHIENS (R.) et MAUZE (J.). — Action de la cortisone dans l'éosinophilie et dans les éosinophilies parasitaires	214
MÉMOIRES	216
BRYGOO (E.). — Action de la néomycine sur le bacille de Whitmore	216
VARGUES (R.) et RAFFI (A.). — Intérêt de la fiche réticulo-endothéliale de Sandor dans le diagnostic, le pronostic et le contrôle thérapeutique du kala-azar infantile.	222
CANET (J.). — Résistance à la paludrine au cours de la prophylaxie collective du paludisme hyperendémique à <i>Pl. falciparum</i> en Indochine.	230
FLOCH (H.), RIVIEREZ (M.) et SUREAU (P.). — Sur la pellagre en Guyane Française	245
CHAUSSINAND (R.). — Classification de la lèpre (<i>Discussion</i> : J. TISSEUIL)	252
FLOCH (H.) et HORTH (R.). — La vitaminothérapie B ₁ dans la lèpre (névrites lépreuses)	262
ROUBAUD (E.) et GHELELOVITCH (S.). — Essai sur le pouvoir infectant naturel des <i>Glossina palpalis</i> de la région de Yaoundé (Cameroun Français).	268
FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et SUREAU (P.). — Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la diaminodiphénylsulfonacétylsulfonamide administrée par la voie buccale dans l'organisme. Mode d'action.	270

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 11 MARS 1953

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE

SÉANCE DU 11 MARS 1953

PRÉSIDENTE DE M. L. LAUNOY

CAPPONI (M.). Note sur le cancer au Cameroun. — GIRARD (G.). Le sérum anti pesteux, associé aux antibiotiques, garde ses indications dans les formes hypertoxiques de la peste. — MAUZÉ (J.) et ARNAUD (G.). Quelques valeurs des dosages des sérums albumine, sérum globuline, cholestérol et calcium chez les lépreux. — MAUZÉ (J.) et ARNAUD (G.). A propos des accidents provoqués par le marcenilier des Antilles. — OVAZZA (M.). L'onchocercose humaine et son aspect entomologique dans le sud de l'A.E.F. — ROSENSTIEL (R.). Les formes pseudo-occlusives de la dysenterie amibienne. — SCHNEIDER (J.). Traitement de l'amibiase intestinale par le *bis* (p. arsonophénylamino)-1-2-éthane.

LA SÉANCE DU 8 AVRIL 1953

a été supprimée.

CORRESPONDANCE

H. FLOCH et R. BARRAT. — *Le tétanos post-quinique* (Bull. Soc. Pat. Exot., 1952, 45, 329).

J. TISSEUIL. — Je ne pensais pas en 1923, quand je faisais des essais de traitement du paludisme par des injections de lait frais, à l'hôpital de Saint-Laurent du Maroni, qu'un esprit maléfique aurait changé le pauvre lait utilisé en une riche terre. Bien que terre, ce lait n'avait provoqué d'abcès que chez un des deux sujets qui en reçurent une égale quantité ; il n'était donc pas si souillé que l'écrit FLOCH.

FLOCH ajoute plus loin qu'il est inexact que ses observations de tétanos relèvent toutes de malades traités à domicile.

Il est exact qu'il n'a écrit « à domicile » que sur une de ses observations et seulement « en ville » pour deux autres, mais les autres sont muettes à ce sujet. Il est vraiment regrettable qu'il n'ait fait que des observations incomplètes.

L'injection de quinine est toujours accusée de favoriser l'éclosion du tétanos en référence des expériences du professeur H. VINCENT. Pourtant, il a écrit dans ce remarquable article (3) : « J'ai déjà signalé ailleurs que les solutions hyper- et même isotoniques de chlorure de sodium possèdent la remarquable propriété de favoriser et de fixer l'infection tétanique ». En note, au bas de la page, il ajoute : « Il est probable que d'autres substances favorisantes possèdent la même influence ».

Il n'est donc pas nécessaire d'incriminer la quinine, quand le professeur VINCENT reconnaît la même propriété à d'autres produits. Vraiment, le gros travail de FLOCH n'apporte rien de nouveau bien qu'il s'essaie à remuer beaucoup de terre. Il n'éclaire nullement le problème du tétanos dans ses conclusions quand il admet que l'injection de quinine plus que toute autre injection médicamenteuse risque de favoriser l'éclosion du tétanos, lorsque d'une façon ou d'une autre les spores du bacille de NICOLAÏER sont introduites ou arrivent jusqu'au lieu d'injection. Ce n'était pas utile de prendre tant de peine pour écrire : « que les cas de tétanos postquinique les moins discutables n'ont pas besoin pour se déclencher que la terre soit injectée avec le produit médicamenteux », quand il admet l'apport exogène ; pourquoi incriminer la quinine plus que ne le fait le professeur VINCENT, d'autres produits. Pour essayer d'éclairer ce problème du tétanos, la littérature générale est fort utile.

Cependant, je reviens d'abord sur mes injections de quinine à l'hôpital de Saint-Laurent du Maroni en 1923 : je faisais ces injections plusieurs dizaines chaque matin, avec la même aiguille, la même seringue qui après une stérilisation première était placée sur un plateau, garni d'une compresse et transportée de salle en salle ; l'aiguille passée chaque fois dans l'alcool et cela faute de matériel ; je n'ai constaté aucun abcès ni aucun cas de tétanos.

J'ai eu l'occasion de voir de non rares abcès après injections d'éthyl-éthers de chaulmoogra qui ont disparu après une bonne asepsie, mais pas de tétanos.

J'ai observé en 1944, au Sénégal, dans une série de vaccinations antipesteuses d'une seule équipe dirigée par un médecin auxiliaire, quelques dizaines d'abcès, sans tétanos.

Ce n'est donc pas l'abcès qui fait le tétanos. Les cas de tétanos sans porte d'entrée décelable sont bien connus. Il est bien connu que le tétanos peut survenir chez des morphinomanes de longue date, ayant subi des centaines de piqûres sans asepsie dont plusieurs abcdées.

Il a été rapporté des cas de tétanos après brûlure du nez par cigare, après coup de bec de poule, piqûre d'abeille, d'épine de rosier, morsure de serpent, après vaccination, saignée, application d'un vésicatoire, au cours de gangrène diabétique, à la suite d'excoriation par appareil orthopédique et appareil plâtré.

H. VINCENT a signalé le tétanos après insolation ou marche prolongée au soleil. Le tétanos a été également signalé après une exposition au froid et à l'humidité.

Autrement dit tout traumatisme peut être à l'origine d'un cas de tétanos.

Il m'apparaît qu'il y a là encore un mystère du tétanos.

Et dire qu'il peut être d'origine exogène ou endogène ne peut guère l'éclaircir.

Dans les pays de paludisme, les injections de quinine sont, en dehors des formations sanitaires, de beaucoup les plus pratiquées et c'est l'une d'elles qui a le plus de chances de rencontrer une spore tétanique.

L'explication comme pour toute autre piqûre me paraît se trouver dans la spore qui existe sur la peau du patient ou ailleurs qui n'étant pas éliminée avant, pénètre à la faveur de l'injection. Peut-être existe-t-il un tétanos, non pas de la seringue, mais du praticien infirmier, sage-femme ou autre.

Quant au tétanos par l'insolation, par le froid, il ne faut y voir à mon avis, que des formes chroniques révélées par ces intempéries. C'est à cette même conclusion qu'arrive PLOYÉ pour l'observation n° 1 de CASILE et RIVIÉREZ.

J'espère que FLOCH commencera à être satisfait et que, si mes observations n'avaient rien éclairé, ma discussion apporte un tribut important pour éclaircir le mystère du tétanos.

Je conclus avec CLARAC que : « des mesures antiseptiques rigoureusement appliquées avaient suffi à faire disparaître le tétanos attribué aux injections ».

BIBLIOGRAPHIE

TISSEUIL. — *Revue du paludisme*, 1949, 190.

VINCENT (H.). — *An. Institut Past.*, 1904, 756.

PLOYÉ. — *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1951, 44, 147.

ERRATA

Page 1, ligne 19, *lire* : MERCIER (R.) et RAZAFINDRAKOTO (J.-B.). *Bilan de trois années de désinsectisation domestique à Tananarive*. — RAGEAU (J.) et ADAM (J.-P.)...

Page 34, dernière ligne, *lire* : *Thamnomys*, au lieu de : *Tamnomys*.

Page 37, 14^e ligne, *lire* : polychromatomphilie, au lieu de : polychrotmatophilie.

Page 39, ligne 14, *lire* : indemnes de toute infection, au lieu de : indemnes de forte infection.

COMMUNICATIONS

ACTION DU CHLORAMPHÉNICOL
SUR LE BACILLE DE WHITMORE

Par EDOUARD R. BRYGOO (*)

En 1950, R. CROS et J. DEMARCHI (1) ont entrepris l'étude de l'action du chloramphénicol sur *Malleomyces pseudomallei*. Les circonstances ne leur ont pas permis de poursuivre eux-mêmes leur expérimentation et de vérifier, en particulier, l'action *in vivo* de l'antibiotique. Le présent travail n'est que la continuation de leurs recherches.

I. — *Essais in vitro.*

A. TECHNIQUES. — Nos techniques sont les mêmes que celles que nous avons décrites dans un précédent travail (2) sur l'action de la Néomycine. Les dilutions finales de chloramphénicol (**) s'échelonnent en progression géométrique de 15 à 1.000 u. par ml. L'étude porte sur 36 souches isolées à l'Institut Pasteur de Saigon à partir de 24 cas de mélioïdose humaine.

B. — RÉSULTATS. — a) *Pouvoir bactériostatique.* — La moyenne arithmétique des concentrations de chloramphénicol nécessaires pour obtenir une bactériostase de 24 heures est de 70 u./ml, avec des extrêmes de 15 et 250 u./ml. Dans la moitié des cas une concentration de 45 u./ml. suffit pour obtenir cet effet. Ces résultats procèdent de 96 dosages.

b) *Pouvoir bactéricide.* — Ici la moyenne est de 296 u./ml. avec des extrêmes de 60 et 1.000. Plus de la moitié des souches sont définitivement inhibées par un taux de 250 u./ml. Si, au lieu de faire une moyenne arithmétique générale portant sur l'ensemble des 96 dosages, on calcule séparément le taux bactéricide moyen pour chacune des 36 souches, on obtient une répartition par classes, représentée dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU

Taux bactéricides . .	101 à 150	151 à 200	201 à 250	251 à 300	301 à 350	351 à 400	401 à 450	451 à 500
Nombre de souches sensibles	3	6	6	7	8	4	1	1

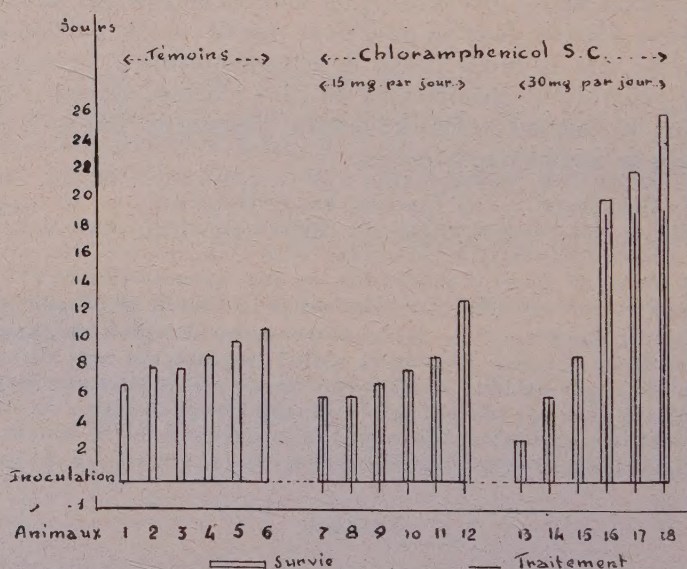
(*) Séance du 8 octobre 1952.

(**) Lot G. P. 672 mis aimablement à notre disposition par la maison Spécia, que nous remercions.

C. DISCUSSION. — En ce qui concerne le pouvoir bactériostatique (bactériostase de 24 heures), si nos résultats diffèrent quelque peu de ceux de CROS et DEMARCHI, c'est sans doute la conséquence d'un mode opératoire différent. Ces auteurs, en effet, observaient une inhibition de la croissance pendant 24 heures pour 5 souches sur 6 par une concentration de 8 u./ml. Nos expériences ne nous montrent aucune souche qui soit sensible à ce taux. Par contre, en ce qui concerne le pouvoir bactéricide, nos résultats confirment pleinement ceux de nos prédécesseurs (128 à 1.024 u./m.).

II. — *Essais in vivo.*

A. TECHNIQUES. — La souche précédemment utilisée par nous pour l'étude de l'action de la Néomycine est en jeu dans la présente série d'expériences. Titrée *in vitro* à deux reprises en présence de chlor-



amphénicol, cette souche voit sa croissance inhibée 24 heures par 60 et par 125 u./ml., elle est détruite par des concentrations de 250 et 500 u./ml.

Dix-huit cobayes de 200 g. reçurent, par voie sous-cutanée, 1/2 ml. chacun d'une suspension d'une culture de 24 heures de *M. pseudomallei* contenant approximativement 8.000 germes par ml.

Six de ces animaux (voir graphique) ne reçurent aucun traite-

ment. Ils moururent du 7^e au 11^e jour. La moyenne de survie, calculée pour les 6 animaux est de 8,8 jours mais elle est de 10 jours pour les 3 sujets les plus résistants.

Les 12 autres cobayes reçurent du chloramphénicol en injections sous-cutanées. Le produit, d'abord dissout à chaud dans du propylène glycol (100 mg./ml.) était ensuite amené à la concentration de 10 mg./ml. par addition d'eau physiologique. La dose journalière fut répartie en 3 injections. Six cobayes reçurent quotidiennement 15 mg. chacun et 6 autres 30 mg. chacun de chloramphénicol, ce qui représente des doses respectives de 75 et de 150 mg. par kg. de poids.

Le traitement commença 24 heures avant l'inoculation virulente. Les injections entraînèrent une forte réaction locale, douloureuse, œdémateuse avec parfois formation d'une escarre. Deux animaux, témoins thérapeutiques, reçurent chacun 30 mg. par jour. Ils moururent l'un en 8, l'autre en 15 jours. Les constatations nécropsiques furent négatives. On ne peut savoir s'il faut attribuer ces morts à la toxicité propre de la drogue ou s'il faut y voir la conséquence des accidents locaux provoqués par un mode d'administration mal adapté.

B. RÉSULTATS. — Cinq des 6 animaux traités avec 15 mg. moururent entre le 6^e et le 9^e jour, le 7^e survécut 13 jours. Ce qui donne une moyenne de survie de 8,1 jours pour les 6 cobayes et de 10 jours pour les 3 plus résistants.

Des 6 sujets traités avec 30 mg., 3 moururent entre le 3^e et le 9^e jour, 3 survécurent de 20 à 26 jours. Pour ces 3 derniers le traitement fut interrompu après le 20^e jour, les animaux avaient reçu, au total, 600 mg. de chloramphénicol (3 g. par kg.). La moyenne de survie pour ces 6 cobayes est de 14,3 jours. Elle est de 22,6 si l'on ne considère que les 3 plus résistants.

Les 12 animaux présentaient tous des lésions caractéristiques de mélioïdose. Chez tous la rétroculture fut positive, 10 fois sur 12 le bacille de WHITMORE y apparut en culture pure.

Pour rechercher si le germe au cours du passage chez un animal traité peut acquérir une résistance accrue à l'antibiotique, nous avons mesuré la sensibilité d'un certain nombre de « clones » obtenus à l'autopsie des cobayes morts après traitement. Pour 12 clones la moyenne des concentrations bactériostatiques (bactériostase de 24 heures) s'établit à 45 u./ml. et celle des concentrations bactéricides à 281 u./ml., chiffres très voisins de ceux obtenus avec la souche avant son inoculation. Parmi ces clones, 3 provenaient d'animaux dont la maladie avait évolué pendant 19 jours au moins. Malgré ce contact prolongé dans l'organisme avec l'antibiotique, la sensibilité du germe à son égard n'est donc pas modifiée (pour ces 3 clones

les moyennes sont respectivement de 50 et 250 u./ml. pour le pouvoir bactériostatique et pour le pouvoir bactéricide).

C. DISCUSSION. — La mort des 2 témoins « thérapeutiques » met l'accent sur la toxicité, sinon du médicament en lui-même, du moins de la médication telle qu'elle fut appliquée. Ceci a pu limiter dans une certaine mesure la survie des animaux traités mais il faut souligner que tous sont morts avec des signes manifestes de mélioïdose expérimentale.

En ne prenant dans chaque lot que les 3 animaux les plus résistants, on constate une augmentation de la survie chez ceux traités par une dose quotidienne de 30 mg. Le temps de survie est plus que doublé : 22,6 au lieu de 10 jours. Par contre, une dose de 15 mg. par jour n'a pas influencé de façon notable l'évolution de la maladie.

Dans les conditions de nos expériences, une dose journalière de chloramphénicol, de 150 mg./kg., retarde l'évolution de la mélioïdose expérimentale du cobaye. Cette dose ne permet cependant pas à l'organisme animal de neutraliser définitivement les germes inoculés.

RÉSUMÉ

L'étude de l'action du chloramphénicol sur 36 souches de *Malleomyces pseudomallei* nous a permis les constatations suivantes :

1° *in vitro*, une concentration de 70 u./ml. (moyenne de 96 dosages) inhibe pendant 24 heures la croissance du bacille de WHITMORE. Trois cents u./ml. sont nécessaires pour obtenir un effet bactéricide ;

2° *in vivo*, le chloramphénicol, à la dose journalière de 150 mg./kg. retarde l'évolution de la maladie expérimentale du cobaye sans cependant empêcher l'évolution fatale ;

3° le passage chez des cobayes traités par le chloramphénicol ne paraît pas accroître la résistance à l'antibiotique d'une souche de *M. pseudomallei*.

Institut Pasteur de Saigon.

BIBLIOGRAPHIE

1. CROS (R.) et DEMARCHI (J.). — *An. I. P.*, 1950, 79, 217-221.
2. BRYGOO (E. R.). — *Société de Pathologie Exotique*, séance du 8 octobre 1952.

Discussion

L. BRUMPT. — Nous pouvons apporter une confirmation clinique de l'activité de la chloromycétine dans la mélioïdose ; nous avons observé cette année à Hanoï un cas de mélioïdose à forme pseudo-

palustre chez une fillette de 16 ans; la maladie était caractérisée uniquement par des accès de fièvre et une très grosse rate; le diagnostic avait été fait par l'hémoagglutination systématique au moyen d'une émulsion de bacille de WHITMORE. Il fut confirmé ensuite par des moyens plus orthodoxes. Le traitement par la typhomycine aux doses utilisées dans la fièvre typhoïde amena une sédation thermique en douze heures et bien que le traitement fût d'une semaine seulement, aucun accès thermique ne se reproduisit, la splénomégalie fut réduite et la malade reprit plusieurs kilogrammes. Il ne s'agissait évidemment pas d'une forme septicémique mais d'une mélioïdose subaiguë.

**LA DÉMONSTRATION DES MUTANTS
DANS LES RICKETTSIOSES
ET PLUS PARTICULIÈREMENT POUR L'AGENT ÉTIOLOGIQUE
DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE, *RICKETTSIA CONORI***

PAR PAUL GIROUD, JEAN GAILLARD et FRANCIS ROGER (*)

Les rickettsies sont figurées, le plus souvent, par des éléments bacilliformes que l'on considère comme stables. Leurs caractères les rapprochent d'un côté des bactéries dont elles ont la constitution physique et la dimension, et, de l'autre, des virus, dont elles ont pour une part le parasitisme obligatoire.

Ces éléments infectieux intermédiaires sont donc particulièrement intéressants à étudier puisqu'ils peuvent nous donner des exemples qui peuvent s'appliquer aux bactéries et aux virus.

On connaît les modifications des souches qui entraînent une baisse de virulence. On a pensé, longtemps, que l'on pouvait passer d'une rickettsie d'un type épidémique à un type murin, mais on ne l'a jamais prouvé. Les faits que nous allons rapporter montrent la plasticité des rickettsies.

FAITS SÉROLOGIQUES CONCERNANT LA FIÈVRE BOUTONNEUSE

La fièvre boutonneuse nous a semblé un exemple intéressant à étudier car *Rickettsia conori* se différencie nettement des autres rickettsies. On sait que, cliniquement, la fièvre boutonneuse a été confondue pendant longtemps avec les fièvres exanthématiques typhiques et plus particulièrement avec le typhus murin. Cette confu-

(*) Séance du 12 novembre 1952.

sion remontait à la période où l'on ne connaissait ni l'agent étiologique de la fièvre boutonneuse, *Rickettsia conori*, ni les tests sérologiques spécifiques et que l'on utilisait simplement la réaction de Weil-Félix, véritable para-agglutination n'ayant aucun rapport de spécificité avec l'agent étiologique.

Lorsque nous avons commencé à étudier sérologiquement la fièvre boutonneuse et son comportement vis-à-vis des antigènes épidémiques et murins, nous avons été frappés par les deux faits suivants :

1° Les sérums des fièvres boutonneuses qui nous ont été adressés des différentes régions de France agglutinaient toujours à des taux élevés notre souche épidémique ; ceci même nous avait tellement frappés que nous étions allés faire une enquête dans la région de Cazeaux pour voir s'il ne s'agissait pas d'une souche épidémique passée par tiques. Le cas que nous avons alors suivi était un cas typiquement boutonneux : éruption maculo-papuleuse s'accompagnant d'une escarre d'inoculation et le malade avait un chien couvert de *Rhipicephalus sanguineus*. Cette première constatation nous a amenés à faire systématiquement des essais d'agglutination avec les suspensions épidémiques pour toutes les fièvres boutonneuses qu'il s'agisse de maladie contractée à Paris (Bois de Boulogne), dans le Nord de la France (région de Beauvais), ou dans les régions méditerranéennes. Tous ces sérums agglutinaient la souche épidémique (P. GIROUD et P. LE GAC, *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 436).

2° Les sérums de fièvre boutonneuse qui nous venaient d'Afrique Equatoriale soit française, soit belge, se comportaient différemment. Ils agglutinaient électivement la souche murine (P. GIROUD et R. VARGUES, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 43, 19).

CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

Les souches isolées inoculées au lapin provoquent des anticorps aussi bien pour la souche boutonneuse que pour la souche murine. Cependant, les anticorps vis-à-vis de la souche homologue étaient beaucoup plus élevés.

Nous avons repris complètement cette question avec 2 souches que nous avons isolées de *Rhipicephalus sanguineus*, prélevés à Tunis dans un chenil et que nous devions au docteur BALOZET, avec une souche venant du chien isolée par PELLISSIER et TRINQUIER à Brazzaville (A. E. F.) et une souche isolée des tiques des chiens de Tunis par PAUL DURAND et que nous avons recue sur MÉRION. Nous les avons adaptées au poumon de souris et à l'œuf de poule incubé.

Maladies provoquées. — Ces diverses souches inoculées au cobaye provoquent chez lui la maladie hyperthermique transitoire en même

temps qu'une réaction scrotale d'un jour ou deux. On voyait très nettement à l'intérieur des noyaux des rickettsies trapues, colorées intensément en rouge par la technique de MACCHIAVELLO.

La souche d'A. E. F. se différenciait des autres par un pouvoir pathogène plus intense et en particulier sur le lapin.

Ces souches ont aussi été conservées à basse température, l'un de nous a montré, en effet, que ce type de conservation permet de sélectionner les germes les plus pathogènes (P. GIROUD et R. PANTHIER, *Soc. de Biol.*, 1941, 135, 308).

Nous les avons, d'autre part, adaptées à la culture pulmonaire sur souris et lorsqu'une bonne adaptation était réalisée, nous desséchions en lyophilisation le poumon. Voici ce que nous avons alors constaté :

Les rickettsies de la boutonneuse se présentent toujours sous forme d'éléments trapus, très intensément colorés et ne cultivant, généralement, qu'en petits nombres. Par passage en tissu pulmonaire de souris après un stade où elles gardent leur grosse forme, les rickettsies de ces diverses souches changent complètement de morphologie, elles deviennent fines, moins intensément colorées, cultivent en abondance.

Elles ressemblent à s'y méprendre à des rickettsies de type murin et ont perdu la propriété de cultiver dans les noyaux.

Les lapins inoculés avec ces souches font des anticorps à des taux élevés vis-à-vis de ces souches mais aussi vis-à-vis de souches murines authentiques.

Devant ces faits, nous avons utilisé systématiquement ces suspensions pour le diagnostic des affections murines.

Le même type de souche mais de filiation différente, passée de cobaye à œuf et cultivée dans la cavité vitelline de l'œuf se comporte différemment. Les suspensions de *Rickettsia conori* ne sont plus agglutinées par les souches murines, elles le sont électivement par la souche boutonneuse. Ces souches se comportent comme les souches boutonneuses lorsqu'elles sont inoculées à l'animal.

Conclusions. — Expérimentalement, par passage par poumon de souris ou par membrane vitelline de l'œuf de poule, une souche de *Rickettsia conori* se transforme : — au point de vue morphologique, les rickettsies trapues deviennent fines ; — au point de vue lieu électif de culture, elles ne cultivent plus dans le noyau ; — au point de vue antigénique, suivant que la souche passe en culture sur souris ou sur œuf, elles deviennent antigéniquement murines ou restent boutonneuses.

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR UN CAS DE RAGE HUMAINE OBSERVÉ A DAKAR

Par HENRI BOIRON et ROBERT CAMAIN (*)

Il est admis d'ordinaire que le diagnostic de la rage humaine est aisé ; effectivement les commémoratifs et les signes cliniques ne permettent généralement aucun doute. Il existe toutefois des cas où « le diagnostic clinique de la rage présente... chez l'homme les plus grandes difficultés » (P. REMLINGER et J. BAILLY (1)), mais selon P. LÉPINE (2) « dans tous les cas, l'hésitation est habituellement de courte durée, et en peu d'heures le diagnostic ne devient que trop évident ».

*
* *

Nous venons d'observer à Dakar un cas de rage humaine qui fait défaut à cette règle : une fillette africaine de 6 ans a été mordue le 9 janvier par un chien errant qui a été abattu aussitôt et pour lequel aucun examen n'a été pratiqué. L'enfant qui habitait un village de l'intérieur a été dirigée sur Dakar où elle est arrivée dans l'après-midi du 14 janvier. Elle portait trois morsures profondes à la tête ; le traitement antirabique a été entrepris aussitôt, mais étant donné l'état de santé précaire de l'enfant (état général médiocre, plaies infectées, conjonctivite aiguë) ce traitement a été limité à 20 injections de 6 cm³ de vaccin antirabique phéniqué, préparé selon la méthode de FERMI, à raison de deux piqûres par jour.

Le traitement antirabique, assez bien supporté, a pris fin le 24 janvier ; le 27 à midi l'enfant aurait présenté aux dires des parents un accès fébrile et serait morte le même jour vers 17 heures sans avoir présenté de signes de rage, en particulier ni excitation, ni spasmes du pharynx et du larynx. Il faut ajouter que nous n'avons pas revu l'enfant après la fin du traitement et jusqu'à sa mort ; mais les parents de la petite mordue ainsi que le médecin africain qui a vu l'enfant les 25 et 26 janvier s'accordent à dire que F. G. était en bon état les deux jours précédant son décès.

*
* *

Cette mort rapide posait un problème important de diagnostic ; nous avons demandé l'autopsie qui a pu être effectuée le 28 grâce à

(*) Séance du 8 octobre 1952.

l'aide du docteur RAOULT. L'examen anatomo-pathologique macroscopique du cadavre a révélé une congestion intense de l'encéphale, un gros thymus, une hépatisation du lobe supérieur du poumon droit ; l'examen microscopique des organes a donné les résultats suivants :

Poumon : lésions mixtes d'alvéolite catarrhale, œdémateuse, hémorragique et suppurée ; plèvre viscérale congestive avec foyers de suppuration ;

Foie : congestion, œdème, important infiltrat interstitiel ; clarification et état réactionnel des cellules glandulaires qui peuvent présenter jusqu'à cinq noyaux dans les régions périportales ; surcharge hémossidérique des cellules de KUPFER et amas pigmentaires dans les travées portobiliaires ;

Rate : congestion, macrophagie pigmentaire intense (hémossidérique très probablement) ;

Pancréas : congestion et infiltrat interstitiel ; pas d'altérations des glandes exocrine ou endocrine ; fibrose discrète ;

Thymus : congestion ; majoration du conjonctif inter et intralobulaire, genèse hassalienne marquée ;

Encéphale : trois prélèvements (cortex, corne d'AMMON, région sous opto-striée) ne permettent de constater qu'un état congestif intense avec œdème périvasculaire et quelques rares images d'infiltrat bigarré au niveau des méninges ; mêmes constatations au niveau du cervelet ; pas de corps de NÉGRÉ décelés.

En résumé, la rage était peu probable en raison de l'absence des lésions d'encéphalite et de la recherche négative des lésions rabiques spécifiques, en particulier des corps de NÉGRÉ. Au contraire la découverte des lésions du poumon, du foie et de la rate permettait de penser que le décès pouvait être rapporté à une broncho-pneumonie ; en effet, le polymorphisme des lésions alvéolaires observées au niveau du poumon réalisait le tableau histologique de la broncho-pneumonie de l'enfant, tableau confirmé encore par les images d'hépatite toxi-infectieuse également banales dans la broncho-pneumonie infantile et par son association avec un processus hémolytique dont l'agent est vraisemblablement le pneumocoque. Toutefois si, aux dires des parents, l'enfant n'avait présenté avant sa mort aucun signe évident de rage, elle ne paraissait pas davantage avoir accusé des troubles respiratoires et un trouble sérieux subsistait. Aussi avons-nous poursuivi nos investigations par l'expérimentation sur l'animal.

*
* *

Un fragment de bulbe de l'enfant a été inoculé le 30 janvier 1952 par voie intracérébrale à un lapin et à dix souris blanches. Cette

expérience devait être fructueuse et riche en enseignements ; en effet, six souris sur dix ont été trouvées mortes 12 jours après l'inoculation, les quatre dernières paralysées ont été sacrifiées ; quant au lapin il a commencé sa paralysie 19 jours après l'inoculation, il a été sacrifié le lendemain. L'examen microscopique des cerveaux de souris et du cerveau de lapin a montré les lésions typiques d'encéphalite avec présence de corps de NÉGRİ. Un deuxième passage réalisé avec un cerveau de souris du premier passage a déterminé chez les souris blanches l'apparition de la paralysie 8 à 10 jours après l'inoculation ; deux lapins inoculés à partir du même cerveau de souris ont été trouvés paralysés le premier 11, le second 13 jours après l'inoculation ; l'examen microscopique a confirmé l'encéphalite rabique.

*
* *

L'enfant qui fait l'objet de cette communication est donc bien morte de rage. Ce diagnostic de rage étant établi, il est très important de préciser que l'enfant a succombé au virus inoculé par le chien mordeur et non au virus contenu dans le vaccin (le vaccin que nous utilisons peut en effet être considéré comme un virus atténué mais vivant). Dans le cas présent la courte durée de la maladie de l'enfant, la longue durée de la période d'incubation chez les lapins inoculés avec le bulbe de la petite malade, la présence de corps de NÉGRİ dans l'encéphale de tous les animaux d'expérience permettent d'incriminer le virus inoculé par le chien mordeur. Ces caractères sont généralement considérés comme suffisants pour accuser le virus des rues et par conséquent innocenter le vaccin ; toutefois il nous a paru bon d'accumuler les preuves d'innocuité du virus-vaccin phéniqué. Dans ce but nous avons injecté le 30 janvier 1952 par voie intrapéritonéale et par voie sous-cutanée à deux lapins et à 12 souris blanches des doses massives du lot de vaccin qui a servi à traiter l'enfant mordue ; actuellement, près de cinq mois après l'inoculation, les animaux sont vivants et en bon état. Ajoutons que le vaccin injecté à notre malade a été utilisé en janvier-février 1952 chez d'autres mordus : à Dakar par nous-mêmes, à Abidjan, à Bamako, à Bobo-Dioulasso et à Niamey ; aucun de ces traitements n'a donné lieu à incident. Enfin le docteur P. REMLINGER, à la haute autorité duquel nous nous sommes référés, a tranché le débat avec netteté : « Il ne fait donc aucun doute que la petite F. G. a succombé à la rage..., il ne fait non plus aucun doute que c'est le virus de rue et non le virus fixe qui a causé la rage ».

Il est donc démontré que notre petite malade est bien morte de rage et de rage de rue, c'est-à-dire de la maladie conférée par la

morsure d'un chien enragé. Pourtant les renseignements d'ordre clinique obtenus des parents ne nous avaient pas permis de porter le diagnostic de rage ; cette bénignité des symptômes de la rage chez l'enfant mérite d'être soulignée ; P. REMLINGER nous signale en effet que l'on connaît chez l'enfant une forme tranquille où l'hydrophobie peut manquer complètement.

L'infection de l'appareil respiratoire ne semble pas s'être manifestée davantage du vivant de F. G. ; pourtant les examens histologiques mettent en évidence l'existence non douteuse de la broncho-pneumonie. Il semble donc que nous avons eu affaire à une association pneumonie-rage, association qui n'est d'ailleurs pas exceptionnelle chez le chien et dans laquelle, selon P. REMLINGER (3), les deux affections peuvent « exercer l'une sur l'autre une action qui se traduit par des modifications de la symptomatologie, de la marche et de la durée (maladies proportionnées de Torti) ».

L'examen histologique du système nerveux de l'enfant ne nous avait pas permis de porter le diagnostic de rage ; il existe effectivement des cas authentiques de rage dans lesquels l'examen attentif du névraxe n'a révélé aucune lésion ; de cette notion nous devons tirer une conclusion pratique : l'absence de lésions histologiques décelables ne permet pas d'éliminer complètement le diagnostic de rage.

Enfin il est un dernier point à préciser : l'enfant a reçu un traitement complet et pourtant elle est morte de rage. S'agit-il d'un échec du traitement ? il est classique de ne porter au passif de la méthode que les décès survenant au moins 12 jours après la fin du traitement ; on admet également (VAN STOCKUM (4)) que tout traitement est inefficace en face de cas dont l'incubation est égale ou inférieure à 30 jours. Ici le décès est survenu 18 jours après la morsure et 3 jours après la fin du traitement ; en principe il ne s'agit donc pas d'un échec de traitement. Toutefois nous avons un reproche à nous adresser : le traitement que nous avons effectué, deux ampoules par jour pendant 10 jours, était trop bénin pour un cas de morsure grave ; nous savons que le jeune âge du sujet mordu et les morsures de la tête sont des indications formelles d'un traitement intensif et prolongé ; dans le cas présent, notre prudence thérapeutique a été dictée par le mauvais état de la mordue ; nous regrettons de n'avoir pas agi plus rigoureusement.

A titre documentaire, ajoutons pour terminer que l'homme qui a abattu le chien furieux a été mordu à la main, qu'il a suivi le traitement antirabique sans incident, qu'il a été revu le 30 juin 1952 vivant et bien portant.

Institut Pasteur de l'A. O. F.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) REMLINGER (P.) et BAILLY (J.). — *La rage*. Maloine, Paris, 1947, 3.
- (2) LÉPINE (P.). — Rage, virus rabique, 308, in LEVADITI (C.) et LÉPINE (P.). *Les ultravirus des maladies humaines*. Maloine, Paris, 1948.
- (3) REMLINGER (P.) et BAILLY (J.). — *La rage*. Maloine, Paris, 1947, 6.
- (4) VAN STOCKUM. — Cité par P. LÉPINE, in *Les ultravirus des maladies humaines*, 419.

CONSIDÉRATIONS SUR LES FAUSSES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES DE LA SYPHILIS CHEZ LES ANTILLAIS

Par ETIENNE MONTESTRUC (*)

Dans deux mémoires publiés antérieurement concernant les fausses réactions positives de la syphilis chez les Martiniquais et chez les Guadeloupéens (1-2) nous avons apporté les conclusions suivantes :

1° Le nombre élevé et la persistance des réactions de la syphilis positives chez les sujets Martiniquais ou Guadeloupéens, pour lesquels l'examen clinique et l'étude des antécédents excluent toute probabilité de syphilis, doivent faire penser qu'il s'agit, non pas de syphilis ignorées, mais de réactions *syphiloïdes* dues à des affections endémiques locales causées soit par des spirochétidés, soit par des bactéries, ou même de nature ignorée.

2° Le pourcentage des réactions sérologiques positives après la vaccination jennérienne est sensiblement plus élevé chez les Antillais que celui rencontré ailleurs, l'intensité plus forte et la persistance plus longue.

3° Ces faits montrent qu'il ne suffit pas, pour poser un diagnostic de syphilis chez ces sujets, de la concordance répétée des réactions de flocculation et d'hémolyse et qu'il est nécessaire, surtout au moment où les lois sociales métropolitaines sont appliquées, ou sur le point de l'être dans les départements d'Outre-Mer, que ce diagnostic soit solidement étayé par les antécédents et la clinique.

Nous avons en effet trouvé sur 143 recrues antillaises, 78 d'entre elles, soit 54,5 0/0 dont le sérum donnait un résultat positif à une, deux ou trois réactions (49 à une réaction, 11 à deux, 18 à trois). Chez les 55 sujets négatifs, 15 sérums seulement, soit 26,3 0/0 restaient négatifs après la vaccination jennérienne, pendant un mois d'observation.

(*) Séance du 8 octobre 1952.

Ces chiffres ont été, par la suite, retrouvés très sensiblement les mêmes par SAUTET à la Guadeloupe (Premier Congrès Médical des Antilles de langue française, Pointe-à-Pitre, octobre 1951), ce qui peut éliminer le défaut de technique dans la production de ces réactions positives.

SULLIARD (3) a trouvé chez le noir sénégalais, 27 o/o de réactions positives (floculation et hémolyse) sans qu'on puisse mettre en évidence un signe clinique de syphilis, le traitement antisyphtilique étant par ailleurs sans action sur ces sérologies d'étiologie imprécise.

La ville de Birmingham (Alabama, U. S. A.) a rendu obligatoire le traitement des syphilitiques et, pour dépister ceux-ci, un examen sérologique de tous les citoyens. 287.987 prélèvements ont donné 2 o/o de réactions positives chez les blancs et 30 o/o chez les noirs (4). On comprend mal qu'il puisse s'agir de vraies réactions positives.

Devant la concordance des chiffres des différents expérimentateurs qui se sont penchés sur la question, on a parlé « d'instabilité sérique de la race noire ». Ce mot, en réalité, n'explique rien. Il s'agit cependant d'expliquer pourquoi le sérum sanguin des sujets de race noire donne des réactions sérologiques de la syphilis positives, lorsque cette dernière affection n'est pas en cause.

D'où peuvent donc provenir ces « réagines », sinon des affections syphiloïdes? Nous pouvons, pensons-nous, laisser de côté toutes les affections syphiloïdes ou les états physiologiques ne donnant que des réactions positives irrégulières et transitoires pour ne retenir que celles s'accompagnant *régulièrement* de positivité sérologique *persistante* et, souvent même *irréductible*, malgré le traitement intensif et prolongé et la guérison clinique, c'est-à-dire les tréponémoses relevant de *T. pertenue* et de *T. herrejoni* indistinguables morphologiquement de *T. pallida*. Si *T. herrejoni* n'a pu encore être cultivé, *T. pertenue* et *T. pallida* ont des caractères cultureux identiques. Aussi bien, les trois affections (syphilis, pian, mal del Pinto) donnent, à certain degré de leur évolution des réactions sérologiques identiques. Mais, tandis que dans la syphilis, les réactions sérologiques se négativent rapidement sous l'influence du traitement, dans le mal del Pinto, la réaction positive demeure irréductible malgré le traitement et la guérison (5).

A la Martinique, nous n'avons encore pu déceler *T. herrejoni*, malgré des signes cliniques assez évidents de mal del Pinto. Par contre le pian est fort répandu et, depuis quelques années, nous suivons attentivement la sérologie pianique. Surveillance assez difficile, par suite de la disparition des malades dès la guérison de leurs accidents cutanés.

Il y a longtemps déjà, nous avons signalé la longue persistance de la positivité des réactions sérologiques dans les cas de pian énergiquement traités (6). Voici quelques observations typiques chez des sujets en pleine explosion d'accidents secondaires (pianides et pianomes) ayant disparu rapidement sous l'influence du traitement.

OBSERVATION n° 1. — L. LAURA, 11 ans.

Dates	Vernes Péréthynol	Kahn	Kline	B.-W. Kolmer	Traitement
10- 9-1949	70	+++	+++	pas pratiqué	Sulfarsénol
15-10-1949	49	+++	+++	"	Bismuth
30-11-1949	0	+++	+++	++	

OBSERVATION n° 2. — Z. YOLANDE, 13 ans.

Dates	Vernes Péréthynol	Diagnostic clinique	Kline	B.-W. Kolmer	Traitement
27- 3-1951			+++		Pénicilline
14- 4-1951	78	+++	+++	+++	Bismuth
19- 5-1951	17	+++	+++	+++	Novar
7- 7-1951	10	+++	+	+++	Pénicilline

OBSERVATION n° 3. — Z. SIMONE, 15 ans.

Dates	Vernes Péréthynol	Diagnostic clinique	Kline	B.-W. Kolmer	Traitement
27- 3-1951			+++		Pénicilline
14- 4-1951	80	+++	+++	+++	Bismuth
19- 5-1951	23	+++	+++	+++	Novar
7- 7-1951	0	++	+++	+++	Pénicilline

OBSERVATION n° 4. — G. JEAN, 13 ans.

Dates	Vernes Péréthynol	Kahn	Kline	B.-W. Kolmer	Traitement
9- 6-1951	50	+++	+++	+++	Novar
14- 7-1951	35	+++	+++	+++	Pénicilline
4- 8-1951	22	+++	+++	+++	Bismuth
15- 9-1951	16	+++	+++	+++	Pénicilline
13-11-1951	0	+++	+++	+++	Novar

OBSERVATION n° 5. — P. EMILE, 9 ans.

Dates	Vernes Péréthynol	Kahn	Kline	B.-W. Kolmer	Traitement
8- 9-1951	53	+++	+++	+++	Pénicilline
21- 6-1951	42	+++	+++	+++	Novar
12-10-1951	12	+++	+++	+++	Bismuth
1-12-1951	0	++	+++	+++	

OBSERVATION n° 6. — P. ÉTIENNESE, 40 ans.

Dates	Vernes Péréthynol	Kahn	Kline	B.-W. Kolmer	Traitement
1- 3-1952	52	+++	+++	+++	Sulfarsénol
17- 5-1952	0	++	++	++	Bismuth
21- 6-1952	0	+++	+++	+++	Pénicilline

On constate donc que, except on faite de la réaction de VERNES au péréthynol qui se négative lentement, les réactions de floculation (KAHN standard, KLINE) et d'hémolyse (KOLMER) persistent, positives très longtemps. (Il nous paraît y avoir là un regain d'intérêt

pour la réaction de VERNES au péréthynol dans les zones d'endémicité pianique).

Ces réactions (y compris le péréthynol) sont également fortement positives et irréductibles dans les cas de vieilles lésions pianiques (plantaires pour la plupart) évoluant depuis des années.

Trois malades, vus en 1937, 1942, atteints à ce moment, de pian secondaire floride, avec fortes réactions sérologiques positives (VERNES péréthynol et KAHN), et qui disparurent dès la première série de Novar, furent revus, 5, 8 et 10 ans plus tard, apparemment indemnes de pian, mais avec une sérologie toujours fortement positive, en dehors du péréthynol.

Ainsi, du point de vue sérologique, le pian se rapproche-t-il davantage du mal del Pinto que de la syphilis, et, ce fait est très curieux à noter, ces trois affections présentant entre elles des similitudes troublantes, au premier rang desquelles il faut placer un certain degré d'immunité croisée.

L'un des caractères différentiels est la non hérédité du pian et du mal del Pinto, contrairement au caractère hautement héréditaire de la syphilis, mais il est vraisemblable de penser à la transmission au fœtus des « réagines » maternelles (le fait est à vérifier), insuffisantes peut-être pour créer une immunité, mais suffisantes pour amener des perturbations dans les réactions sérologiques de la syphilis.

Le pian existe depuis toujours chez les populations antillaises. Le R. P. LABAT le mentionne sous le nom d'« épian » et, il paraissait même plus répandu, il y a trois siècles, qu'il ne l'est actuellement.

En admettant même que les caractères sérologiques dus au pian ne soient pas transmis par hérédité, le nombre des sujets atteints (dans certaines communes du Département, la presque totalité des écoliers présentent ou ont présenté des lésions pianiques) peut très bien expliquer le très fort pourcentage de sujets dont le sérum donne des réactions de la syphilis positives, en dehors de toute atteinte par *T. pallida*. Il peut également expliquer, par une réactivation biotrope sous l'influence de phénomènes physiologiques, ce même pourcentage élevé, après la vaccination jennérienne, la grosse se et certains états pathologiques.

Enfin, il n'est pas sans intérêt de noter que dans les divers examens pratiqués par notre laboratoire de sérologie, le pourcentage des réactions positives du Vernes-péréthynol est très sensiblement inférieur à celui des réactions positives du Kahn, du Kline ou du Kolmer.

A la lumière conjuguée de ces résultats et de ceux obtenus avec ces différentes réactions dans la sérologie pianique, le rôle du pian

dans les fausses réactions positives de la syphilis nous paraît évident. Voici, en effet, les résultats globaux de notre laboratoire de sérologie pour 1950 et 1951 :

Réactions	Nombre d'examen s pratiqués	Nombre d'examen s positifs	Pourcentage de positifs
Vernes Péréthynol .	6.138	1.223	18,2
Kahn	33.132	9.085	27,4
Kline	24.422	7.193	29,5
Kolmer	24.646	8.367	33,9

Notons, pour terminer, que les récentes techniques d'« immobilisation » pratiquées à l'aide de suspension de tréponèmes à l'état pur (test de NELSON), ne permettent pas la différenciation entre *T. pallida* et *T. pertenue*, les « anticorps immobilisants » dans le sérum des pianiques se montrant actifs — le contraire étonnerait — vis-à-vis du *T. pallida*.

BIBLIOGRAPHIE

1. MONTESTRUC (E.), BLACHE (R.) et LABORDE (R.). — Les fausses réactions de la syphilis à la Martinique (les réactions syphiloïdes). *Arch. Inst. Past. Martinique*, 4, n° 1-2, et *Ann. Derm. et Syph.*, 1951, 78, n° 5.
2. MONTESTRUC (E.), BLACHE (R.) et LABORDE (R.). — Les fausses réactions de la syphilis à la Martinique (les réactions biologiques). *Arch. Inst. Past. Martinique*, n° 1-2, 5.
3. SULLIARD. — Sérologie syphilitique des Sénégalais. *La Presse Médicale*, 1848, 54, n° 37.
4. X... — Comment se débarrasser de la syphilis. *La Prophylaxie anti-vénérienne*, n° 5, mai 1946.
5. VAUCEL (M.). — Affections dues aux spirochètes. *Médecine Tropicale*. Editions Médicales Flammarion. 1952.
6. LABAT (R. P.). — *Voyages aux Isles d'Amérique* (1693-1705).

A PROPOS DU TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE AMÉRICAINE

Par MARIUS CASILE et H. SACCHARIN (*)

Le récent travail de LAVERDE (1) sur la leishmaniose américaine dans les hôpitaux de Bogota nous incite à vous communiquer deux observations récentes de cette parasitose qui montrent que la théra-

(*) Séance du 8 octobre 1952.

peutique n'en est pas toujours univoque et que la spécificité des dérivés de l'antimoine presque toujours contrôlée peut cependant être parfois en défaut.

La leishmaniose forestière est connue en Guyane sous le nom de « pian-bois » et si la confirmation parasitologique n'en est qu'assez rarement obtenue, les manifestations cliniques, les commémoratifs étiologiques, souvent l'épreuve thérapeutique (celle-ci d'ailleurs inconstante), permettent d'en porter souvent le diagnostic. Maladie de brousse, on peut affirmer qu'on ne voit à Cayenne, qu'une faible partie des gens qui en sont atteints et au point de vue hospitalier la fréquence ne dépasse guère trois à quatre cas annuels ; en revanche beaucoup de nos malades hospitalisés pour d'autres causes en montrent les cicatrices indélébiles et caractéristiques. Endémique dans les populations primitives de race noire (sarramacas, bonis, boschs), le pian-bois ne frappe les créoles et les européens qu'à l'occasion de séjours en forêt (orpailleurs, tournées minières ou géographiques). L'atteinte des muqueuses est rare en Guyane, contrairement à la caractéristique générale de la leishmaniose brésilienne, et le plus souvent il s'agit de formes cutanées pures ; nous avons vu cependant 2 cas avec des lésions nasobuccales avancées. L'ulcère leishmanien est de dimensions variées, allant de la surface d'une pièce de vingt sous, à celle d'une paume de main. La surinfection microbienne est probablement la règle et modifie considérablement l'aspect des lésions invétérées tout en rendant le traitement moins aisé.

Pour ne retenir que les cas hospitalisés dans notre service en ces dernières années, nous avons :

1950.	3
1951.	4
1952.	2

Le traitement stibié a été utilisé 8 fois sur 9 malades, soit sous forme de Antimonio-thiomalate de lithium, soit sous forme de Antimoniote de N-méthylglucamine, avec des résultats favorables, mais nous préférons finalement l'anthiomaline au glucantime qui nous paraît moins bien toléré, moins rapidement efficace et plus astreignant au point de vue doses et rythme des injections. La durée moyenne d'hospitalisation de ces malades a été de 44 jours, les cas récents étant plus vite blanchis (15 à 20 jours), ainsi que les formes cutanées pures alors que dans les formes cutané-muqueuses la guérison est plus lente (70 jours).

Le but de ce travail est seulement d'attirer l'attention sur l'action spectaculaire que nous avons obtenue de la streptomycino-sulfamido-

thérapie dans deux cas récents. Il y a certainement là une nouvelle ressource thérapeutique qui pourra rendre des services appréciables au moins dans les cas où la stibiothérapie ne réussit pas. Quel en est le mécanisme d'action ? Une action spécifique est peut-être douteuse, mais le rôle des associations microbiennes peut mieux expliquer l'activité thérapeutique de la méthode. Constatée par hasard dans un premier cas qui ne reçut aucune médication stibiée, la thérapeutique antibiotique ci-dessus définie fut utilisée systématiquement dans notre seconde observation devant la lenteur d'action de l'anthiomaline ; dans ce second cas l'action de la biothérapie par l'extrait placentaire est peut-être encore plus à retenir et constitue certainement un adjuvant intéressant pour obtenir une cicatrisation rapide dans le cadre général de la thérapeutique tissulaire concurremment au traitement spécifique.

Nous versions simplement ces deux observations au dossier du traitement de la leishmaniose américaine que rouvre la publication de LAVERDE.

OBSERVATION 1. — Il s'agit d'un créole Guyanais âgé de 25 ans, terrassier dans une entreprise minière qui revenu, de la région de Kaw, est hospitalisé dans notre service le 11 avril 1952 pour pian-bois. Il présente des lésions caractéristiques multiples et florides des deux avant-bras et des deux cuisses mais l'examen au laboratoire des prélèvements effectués restera négatif. Le 16 avril, il nous signale un écoulement urétral qui montre des gonocoques extra et intracellulaires. Traité aussitôt par l'association Streptomycine-Thiazomide, le malade reçoit seulement 5 g. de Streptomycine (1 g. par jour) et 6 g. par jour de Thiazomide du 16 au 20 avril. Guérison immédiate de la gonococcie. Asséchement puis cicatrisation rapide des lésions cutanées complètement guéries le 25 avril, sans autre thérapeutique générale ou locale. Le malade va quitter l'hôpital le 1^{er} mai lorsque force nous est de l'y maintenir par suite d'une crise appendiculaire nécessitant l'intervention chirurgicale.

EN RÉSUMÉ : Leishmaniose cutanée clinique à lésions multiples, sans confirmation parasitologique, guérie en 10 jours par l'association de la streptomycine et d'une sulfamide, sans traitement stibié. Par suite de la non confirmation parasitologique et malgré notre certitude clinique, nous aurions tu cette observation, et nous ne la donnons que pour expliquer comment nous en vîmes à utiliser cette thérapeutique dans le cas suivant parasitologiquement confirmé.

OBSERVATION 2. — Le nommé C. ROGER, âgé de 29 ans, est un européen qui a fait en décembre 1951 une longue tournée dans le Haut Oyaneck. Il présente, à son retour à Saint-Georges, Poste Médico-Social le plus voisin de son lieu de résidence, une plaie ulcéreuse du cou-de-pied gauche qui reçoit, sans aucune amélioration toute sorte de traitements locaux, mais aucun traitement général. Finalement, 3 mois plus tard, en désespoir de cause, le malade est évacué sur notre Service à l'Hôpital Jean Martial de Cayenne et y entre le 3 avril 1952. L'état de la plaie est le suivant : une ulcération de 4 cm. de diamètre, à peu près circulaire, à bords

décollés, surélevés et grisâtres sur une largeur de 3 mm., à fond sanieux, couvert de fausses membranes, et qui siège sur la face antéro-externe du cou-de-pied gauche, en avant de la malléole externe. L'œdème du pied, du cou-de-pied et de la jambe gauche est considérable, mou, dépressible, gardant le godet. A la face postérieure de la jambe gauche, une petite induration surélevée, papuliforme, d'apparition récente est signalée par le malade comme morphologiquement comparable à la lésion initiale qui est devenue l'actuel ulcère du cou-de-pied. Le malade qui a un bon état général est subfébrile cependant 37°8 à 38° et déclare souffrir considérablement. Les examens de laboratoire pratiqués montrent : une légère albuminurie, des parasites intestinaux, une sérologie négative, pas de signes sanguins d'insuffisance hépatique et un bilan azoté normal. Un pansement au sérum physiologique, sans aucun antiseptique, associé à la pénicillinothérapie parentérale (1.000.000 d'unités par jour) déterge la plaie en quatre jours et le 7 avril un prélèvement est pratiqué à son niveau qui décèle la présence de *Leishmania Brasiliensis* (I. P. de Cayenne). Dès que le résultat de cet examen nous parvient, c'est-à-dire le 10 avril, la cure spécifique est entreprise avec 110 L. R. P. (Antimonio-thiomalate de lithium), en injection intramusculaire, tous les 3 jours en commençant par 6 cg. puis en continuant par 12, 18, 30 et 36 cg., etc. Le 29 avril, le malade a reçu 1 g. 86 de sel d'antimoine. Aucune amélioration ne s'est produite cliniquement, la plaie est désespérément stationnaire bien que pendant la même période le malade ait absorbé également chaque jour 6 capsules d'Auréomycine (une toutes les 4 heures), le traitement local ayant consisté en pansements rares, bi-hebdomadaires d'abord à la pommade de RECLUS, puis hebdomadaires à une pommade vitaminée (A 313). Aucun progrès n'est noté malgré l'adjuvant de valeur que constitue la rigoureuse immobilisation au lit. Aussi le 29 avril, changeons-nous le traitement et prescrivons-nous l'injection quotidienne de 1 g. de streptomycine et la prise de 12 comprimés de Thiazomide, en même temps que des injections d'extrait placentaire sont pratiquées chaque jour au voisinage et au pourtour de la plaie. Des symptômes d'intolérance gastrique empêchent de continuer la sulfamide plus de quatre jours, mais la streptomycinothérapie sera poursuivie 15 jours et l'extrait placentaire 8 jours; localement, toujours pansement rare avec la pommade vitaminée. Dès l'institution du nouveau traitement (streptomycine, thiazomide, extrait placentaire), la plaie change d'aspect, elle se nettoie, ses bords s'affaissent, elle s'épidermise; moins de quinze jours après, la cicatrisation est complète; elle persiste aujourd'hui (malade revu le 22 juin).

Maintenu à l'hôpital par prudence une dizaine de jours de plus, le malade quitte le Service le 24 mai pour rejoindre son poste dans l'Oya-peck. La petite lésion notée au début à la face postérieure de la jambe gauche comme un stade de début ne s'est jamais ulcérée; de couleur brune, elle s'est éclaircie et reste sous forme d'induration un peu sensible.

EN RÉSUMÉ : Lésion leishmanienne confirmée par le laboratoire, traitée tardivement (3 mois) par l'association de l'antimonio-thiomalate de lithium à la pénicilline puis à l'auréomycine sans résultat appréciable, cicatrisée en quinze jours par l'association Streptomycine + sulfamides + Extrait placentaire.

Notons que ce second malade entre dans le cadre d'une véritable petite épidémie de pian-bois consécutive à une importante mission préfectorale de pénétration dans le Haut-Oya-peck. Nous eûmes à connaître de plu-

sieurs de ces cas qui, s'éparpillant à leur arrivée à Cayenne, furent traités qui à l'Hôpital de Saint-Laurent du Maroni, qui à l'Institut Pasteur, qui dans la clientèle des médecins de la ville, qui encore par des remèdes empiriques créoles ou sarramacas. Nous ne saurions utiliser ces observations qui ne nous appartiennent pas, ce malade ayant été le seul d'entre eux hospitalisé dans notre service.

(Travail du Service de Chirurgie Générale
du Centre Hospitalier de Cayenne).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LAVERDE (A.). — La leishmaniose américaine dans les hôpitaux de Bogota (Colombie). *Bull. de la Société de Pathologie Exotique*, 1952, 45, 78-86.

LES PROTOZOAIRES INTESTINAUX PARASITES DE L'HOMME A LA MARTINIQUE

Par ETIENNE MONTESTRUC, ROBERT BLACHE
et PIERRE MARTIN DE MIRANDOL (*)

La venue à la Martinique, au début de 1952, du professeur MULLER de l'Université de Syracuse (N.Y.) (U. S. A.) qui venait de pratiquer une enquête sur les protozoaires intestinaux parasites de l'homme dans les îles de la Mer des Caraïbes et avait trouvé une infestation importante, en particulier par *Entamoeba dysenteriae*, nous a incité à entreprendre une enquête similaire à la Martinique.

Certes notre laboratoire de coprologie, pratique un très grand nombre d'examens, mais justement parce que ce chiffre est trop élevé (plus de 11.000 en 1951) et aussi parce que la nature des fèces n'impose pas une telle recherche, il est très rarement pratiqué des examens par coloration, les seuls permettant de porter une identification précise de l'espèce de protozoaire rencontré.

PROTOCOLE

Prélèvement. — Nous avons donc examiné suivant une technique de coloration que nous décrirons un peu plus loin, 482 échantillons de fèces sur ceux adressés à l'Institut Pasteur de Fort-de-France et des autres communes du département, choisissant de préférence les échantillons contenus dans des flacons à large goulot, permettant de prélever facilement à la surface de la selle. Il nous apparaît en effet plus important d'avoir la selle dans son entier et, en particu-

(*) Séance du 8 octobre 1952.

lier, le mucus l'entourant où se trouvent les protozoaires, que la selle très fraîche comme le disent les classiques.

Étalement. — Nous avons abandonné l'étalement classique à la lamelle de verre pour procéder à l'étalement à l'aide d'une petite baguette de bambou permettant, grâce à sa souplesse, d'avoir un étalement non uniforme, mais d'une épaisseur variable, d'aspect valonné, donnant à la préparation une zone où la transparence est bonne et la richesse en parasites assez forte.

Coloration. — Nous avons utilisé la coloration à l'hématoxyline avec quelques modifications à la technique habituelle.

TOUTES LES OPÉRATIONS SE FONT A LA TEMPÉRATURE DE 56°

1° Fixation par la solution alcoolique de Schaudinn : 5 minutes ; 2° passage à l'alcool à 90° à saturation de cristaux d'iode ; 3° alun de fer à 4 o/o : 5 minutes ; 4° hématoxyline ferrique à 0,5 o/o : 5 minutes.

L'hématoxyline est préparée suivant la technique habituelle, réduite par addition d'oxyde jaune de mercure en petites quantités pendant l'ébullition jusqu'à obtention d'une teinte rouge brun. 5° Différenciation dans alun de fer à 2 o/o ; 6° lavage longtemps poursuivi ; 7° déshydratation : alcool à 60°, puis 90°. Toluène ; 8° montage au baume du Canada.

RÉSULTATS OBTENUS

Les 482 échantillons de fèces examinés nous ont donné les résultats suivants :

Amibes (234, 48,5 o/o)				Flagelles (46, 9,1 o/o)		Coccidies (1)	Infusoires (1)
<i>Entamoeba dysenteriae</i>	<i>Entamoeba coli</i>	<i>Endolimax nana</i>	<i>Pseudotimonax butschlii</i>	<i>Giardia intestinalis</i>	<i>Trichomonas intestinalis</i>	<i>Eimeria Stiedai</i>	<i>Balantidium coli</i>
6 (1,2 o/o)	76 (15,7 o/o)	98 (22,4 o/o)	54 (11,2 o/o)	40 (8,3 o/o)	6 (1,2 o/o)	1 (0,2 o/o)	1 (0,2 o/o)

Il est à souligner que le polyparasitisme est fréquent ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants :

4 parasites : 1.

E. coli, *E. nana*, *P. butschlii*, *Giardia* . . . 1

3 parasites : 21.

<i>E. coli</i> , <i>E. nana</i> , <i>P. butschlii</i>	10
<i>E. nana</i> , <i>P. butschlii</i> , <i>Giardia</i>	5
<i>E. dysenterix</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. nana</i>	2
<i>E. nana</i> , <i>E. coli</i> , <i>Giardia</i>	2
<i>E. dysenterix</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. butschlii</i>	1
<i>E. nana</i> , <i>Trichomonas-Balantidium coli</i>	1

2 parasites : 31.

<i>E. coli</i> , <i>E. nana</i>	14
<i>E. nana</i> , <i>Giardia</i>	8
<i>E. coli</i> , <i>P. butschlii</i>	4
<i>E. coli</i> , <i>Giardia</i>	2
<i>E. dysenterix</i> , <i>E. coli</i>	1
<i>P. butschlii</i> , <i>Giardia</i>	1
<i>Giardia</i> , <i>Trichomonas</i>	1

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Il ne semble pas que l'examen après coloration par l'hématoxyline ferrique ait donné, en ce qui concerne les flagellés (*trichomonas* et *giardias*), des résultats supérieurs au simple examen coprologique à l'état frais et après addition de solution de Lugol. Ces parasites, en effet, sont facilement identifiables soit sous leur forme végétative, soit sous forme de kystes.

Il en est de même pour le *Balantidium coli*, rencontré de loin en loin au cours de nos examens coprologiques journaliers.

La présence d'*Eimeria stiedai*, exceptionnellement rencontré chez l'homme est à souligner.

La rareté de l'amibe dysentérique, parmi les protozoaires intestinaux à la Martinique, confirme bien les résultats des examens coprologiques des précédentes années au cours desquelles, *E. dysenterix* a été exceptionnellement rencontrée et n'a été à l'origine du syndrome dysentérique que dans une faible proportion, ce dernier relevant soit d'une étiologie bactérienne (*shigellas* ou *salmonellas*), soit d'une étiologie parasitaire (*Sch. mansoni*).

Par contre, le pourcentage des porteurs d'amibes considérées comme non pathogène est assez élevé puisqu'il atteint 47,3, c'est-à-dire presque la moitié des échantillons examinés. Ce chiffre est très supérieur à celui de chacun des helminthes rencontrés au cours de nos examens journaliers (20 0/0 pour les trichocéphales, 18,6 0/0 pour l'ankylostome, 18,5 0/0 pour l'ascaris, 4,7 0/0 pour les bilharzies, en 1951).

Ces amibes jouent-elles un rôle pathogène ? La presque totalité des auteurs considèrent qu'elles n'en jouent aucun. Sans doute,

n'occasionnent-elles pas, comme *E. dysenteriae*, un syndrome aigu à grand fracas. Sans doute également, la majorité des sujets qui en sont porteurs ne se plaignent d'aucun trouble intestinal ou général. Cependant, il est vraisemblable de penser qu'elles doivent jouer un certain rôle, de par leur association polyparasitaire avec les autres protozoaires pathogènes et les helminthes, dans la genèse des troubles intestinaux, nutritionnels (carences diverses) ou anémiques. Ce qui est certain et que nous avons constaté depuis longtemps plusieurs fois, c'est l'amélioration des syndromes locaux ou généraux chez ces porteurs d'amibes lorsqu'ils en sont atteints, après le traitement anti-amibien classique.

Institut Pasteur de la Martinique.

**UN FOYER DE FILARIOSE AU LIBAN
TRAITEMENT PAR LE DIÉTHYLCARBAMAZINE
LES RÉSULTATS D'UN ESSAI DE DÉPISTAGE
PAR L'INTRADERMO-RÉACTION**

Par G. BROUNST et N. NAFFAH (*)

Il y a quelques mois nous avons signalé dans un court exposé la présence de 4 cas de filariose autochtone au Liban, avec démonstration sous le microscope de microfilaries vivants et microphotos de ces parasites.

Aujourd'hui nous présentons l'observation complète de ces malades, avec leur traitement par le diéthylcarbamazine.

OBSERVATION

Le nommé A. W., 24 ans, se présente le 3 février 1951 pour une tumeur des bourses.

Interrogatoire. — Le malade prétend que le testicule droit a augmenté de volume depuis 5 à 6 mois jusqu'à atteindre le volume actuel d'une tête de fœtus. Il nie avoir eu un traumatisme sur cette région. Pas d'oreillons récents. Il se porte bien, si ce n'est la gêne occasionnée par cette masse lors de la marche. Elle fait saillie au dehors et l'oblige à ne sortir que rarement. Il porte un manteau dans un but esthétique.

Antécédents. — Luxation congénitale de la hanche (héréditaire), aucun antécédent vénérien ; il n'a pas voyagé hors du Liban, mais il a eu des contacts avec l'armée noire installée près de Djounieh en 1943. Il leur vendait des friandises et pénétrait souvent dans leur tente. On pose le diagnostic d'hydrocèle et on oriente le malade sur l'hôpital du Professeur ANIS MAKLOUF, en vue d'une opération.

(*) Séance du 8 octobre 1952.

Au cours de l'intervention à la grande stupéfaction de tous, on constate à l'incision de la vaginale, l'issue d'un liquide chyleux, opalescent dont un échantillon fut adressé à l'hôpital Hôtel Dieu de France, chez le docteur G. Brounst pour l'examen.

Réponse. — Présence de très nombreuses microfilaires *Bancrofti* à l'examen direct et après coloration. Une prise de sang diurne est faite à l'hôpital pour la recherche des microfilaires : résultat négatif.

Après sa sortie de l'hôpital nous faisons une prise de sang citraté nocturne, qui nous donne ce résultat : présence de très nombreux micro-



Fig. 1. — Microfilaire dans le sang.

filaires. Nous essayons alors de faire une enquête épidémiologique par nos moyens bien limités, dans l'entourage.

La famille nous oppose les plus grandes difficultés. Grâce au docteur NAFFAH, nous arrivons à la persuader de se laisser faire les prélèvements nocturnes nécessaires. Nous remercions vivement notre confrère de son esprit scientifique et de son dévouement. Malgré son travail quotidien intense il se levait la nuit pour les prises de sang répétées qui étaient indispensables. Ainsi nous avons fait 6 prélèvements dans la famille de ce malade; elle comprend le père, la mère, 3 garçons et une fille. Aucun d'eux n'a présenté des symptômes morbides et ils n'ont jamais été malades. Les résultats de ces examens parasitologiques : 4 membres de la famille sont infestés, 2 membres sont indemnes (notons que ces derniers habitent une chambre indépendante). Il nous a

fallu alors traiter ces gens, pauvres indigents, pour essayer de les guérir et arrêter la propagation de la maladie.

Alors nous nous sommes adressés au représentant de l'Hétrazan « Lederle » qui nous a fourni à titre gracieux, la quantité de médicaments nécessaires; nous lui adressons tous nos remerciements les plus sincères.

Traitement par le Diéthylcarbamazine. — On institue un traitement par comprimés de 50 mg., 9 comprimés par jour (en 3 prises) pendant 7 jours.

Sur les 4 membres atteints 3 d'entre eux ne présentaient plus de microfilaires dans le sang après la première série de traitement et seul le malade atteint d'hydrocèles avait encore des microfilaires.

Nous avons commencé alors une seconde cure de diéthylcarbamazine aux mêmes doses. Une quinzaine de jours après la seconde cure les résultats des examens de sang nocturnes sont absolument négatifs.

Donc : le traitement par le diéthylcarbamazine est très efficace dans la filariose.

**Les essais de l'emploi de l'antigène filarien préparé à l'I. P.
pour l'intradermo-réaction pour le dépistage
de la filariose ont été les suivants :**

Quatre membres de la famille infestés et traités ont eu une réaction négative. Il en est de même pour les deux autres membres indemnes.

Un cousin présent par hasard lors des injections d'antigène a été éprouvé lui aussi. La réaction a été fortement positive.

La recherche des microfilaires nocturnes a montré la présence de nombreux parasites dans son sang.

Nous avons alors pratiqué l'intradermo-réaction chez les quatre membres de la famille du cousin.

Deux membres de cette famille ont donné une intradermo-réaction faiblement positive. La recherche des parasites dans leur sang a montré la présence de rares microfilaires, un autre membre a montré une réaction négative; la recherche des microfilaires a aussi été négative. Et chose curieuse, ces malades infestés habitent la même chambre.

Le 4^e membre de cette famille a eu une intradermo-réaction positive, mais la recherche des microfilaires a été négative dans le sang (une seule recherche).

Nous allons essayer de faire plusieurs prélèvements pour certifier les résultats définitifs.

Donc : l'emploi de l'antigène filarien est très utile dans le dépistage de la filariose.

CONCLUSIONS

Sept cas de filariose au Liban ont été découverts à Djounich (foyer local) ; toutes les personnes infestées n'ont jamais quitté le Liban.

D'après nos observations, il semble possible que les parasites trouvés chez nos malades aient été importés par les troupes noires, pendant la dernière guerre.

La présence de moustiques transmetteurs de cette maladie dans notre région, nous oblige à mettre en œuvre tout pour en arrêter la propagation.

Nous proposons :

- 1) Une enquête générale approfondie.
- 2) L'emploi de l'antigène filarien de l'I. P. pour l'intradermo-réaction (en vue du diagnostic).
- 3) La recherche des moustiques transmetteurs (indice d'infestation).
- 4) La recherche des porteurs par des examens de sang appropriés.
- 5) Le traitement obligatoire des cas dépistés par le diéthylcarbamazine.

Vu le danger épidémiologique, nous demandons la collaboration de tous les médecins et de la Direction de l'Hygiène et d'Assistance Publique.

La propagation de cette maladie, menacerait la santé de notre population, le tourisme, les centres d'estivages, c'est-à-dire toute l'économie nationale.

Nous voudrions ajouter, d'après notre enquête préliminaire, que la maladie reste des années inaperçue.

Elle entraîne des complications graves, par l'affaiblissement de l'état général, et par la présence de nombreux parasites dans l'organisme.

Les personnes ayant peu de microfilaires dans le sang, ne présentent aucun symptôme morbide, mais sont toujours porteurs de filaires.

D'après les observations publiées au Liban ce sont toujours les complications graves, qui ont permis de déceler ces cas.

Il est à remarquer que pour la première fois le diagnostic a pu être fait par l'intradermoréaction chez les individus apparemment sains.

Nous remercions pour la collaboration très utile dans ce travail le professeur ANIS MAKLOUF, le docteur ARABI et M. JEMIL DIBO.

*Travail fait au Laboratoire de l'Hôtel-Dieu de France
à Beyrouth (Liban) (Service du docteur BROUNST).*

RÉPARTITION DES GLOSSINES EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE

Par L. MAILLOT (*)

Parmi les 21 espèces actuellement connues, 12 de ces espèces ont été identifiées en Afrique Equatoriale Française :

Groupe *palpalis* : 5.

Glossina palpalis Rob. Desv.
Glossina tachinoides Westwood.
Glossina caliginea Austen.
Glossina pallicera Bigot.

Groupe *morsitans* : 1.

Glossina morsitans Westwood.

Groupe *fusca* : 5.

Glossina tabaniformis Westwood.
Glossina fusca Walker.
Glossina haningtoni Newstead et Evans.
Glossina fuscipleuris Austen.
Glossina nigrofusca Newstead.

Groupe *brevipalpis* : 1.

Glossina schwetzi Newstead et Evans.

RÉPARTITION DE CES ESPÈCES

1° *Glossina palpalis* est répandue dans tout le Gabon et le Moyen-Congo ; dans les territoires du Nord (Oubangui-Chari et Tchad) elle est vraisemblablement absente des régions montagneuses de l'Ouham-Pendé, présente dans les vallées des Logones et du Chari, jusqu'au delà du 9° parallèle Nord au Nord de Doba et de Fort-Archambault, plus à l'Est la limite septentrionale de son aire de répartition correspond au 6° degré de latitude Nord.

Le domaine d'extension coïncide ; 1° avec la grande forêt du Gabon, du Moyen-Congo et de l'Oubangui-Chari Sud ; 2° les régions de galeries forestières du Moyen-Congo et de l'Oubangui-Chari ; 3° du Tchad, les parties Sud des vallées des Logones et du Chari.

Sous-espèces et races, deux sous-espèces ont été identifiées.

(*) Séance du 8 octobre 1952.

1^o *G. Palpalis palpalis* à l'Ouest, Gabon et partie occidentale du Moyen-Congo jusqu'à 350 et 500 km. de la Côte.

2^o *G. Palpalis fuscipes* à l'Est, qui dans les territoires du Tchad, de l'Oubangui-Chari, du Nord du Moyen Congo est conforme à la description de *G. palpalis fuscipes* (Newstead) type, mais autour de Brazzaville nous observons un type différent, qui pour les exemplaires mâles est identifiable à *G. palpalis Martinii* (Zumpt), il s'agit à mon avis d'une race de *G. palpalis fuscipes*, que je désigne comme *G. palpalis fuscipes* race de Brazzaville.

Dans la zone d'extension de *Glossina palpalis* les chutes annuelles de pluie sont de 1.000 mm. (Tchad) à 2.500 mm. (Gabon); on constate de plus :

dans la zone de *G. palpalis palpalis* de 0 à 4 mois de saison sèche par an, dans la zone de *G. palpalis fuscipes fuscipes* de 0 à 6 mois, dans la zone de *G. palpalis fuscipes* Brazzaville de 3 à 4 mois.

2^o *Glossina tachinoides* (Westwood). A un domaine d'extension peu étendu correspondant en partie aux bassins et des Logones et du Chari, de l'embouchure du Chari au Nord jusqu'à la région de Fort-Grampel au Sud, c'est-à-dire exclusivement des régions de savane. Dans ces régions les chutes annuelles de pluies varient de 500 à 1.250 mm. et il y a de 5 à 7 mois de saison sèche.

3^o *Glossina morsitans*. Son aire de répartition déborde largement celle de *G. tachinoides* et au Nord, où elle a été déterminée à l'embouchure du Chari et signalée à la frontière du Soudan dans les vallées du Bahr-Aouk et du Bahr-N'Zili au Sud d'Aboudeia; et au Sud où cette espèce a été déterminée dans une zone de savane boisée, le plus au Sud dans le district de Bossembélé à quelque 100 km. du N.-W. de Bangui. Je n'ai jamais déterminé qu'une seule variété *Submorsitans* (Newstead); dans la région de Paoua Ouham-Pendé, les exemplaires déterminés sont identifiables à la race *Gambiensis* décrite par VANDERPLANK.

Les chutes annuelles de pluie dans ces régions sont de 500 à 1.500 mm. et on y observe de 4 à 8 mois de saison sèche.

4^o et 5^o *Glossina tabaniformis* (Westwood) et *Glossina fusca* ont sensiblement la même zone de répartition, à savoir la grande forêt du Gabon et du Moyen-Congo et les galeries forestières de l'Oubangui-Chari. Les plus au Nord ont été déterminées dans le bassin supérieur de l'Ouham, district de Bouca.

G. tabaniformis est plus fréquemment rencontrée que *G. fusca* et celle-ci n'a encore jamais été déterminée au Sud du 2^e parallèle Nord, tandis que *G. tabaniformis* est rencontrée le long du Congo jusqu'à Brazzaville.

Pour *Glossina fusca*, par l'examen du signum les femelles sont identifiables à la seule variété *fusca congolensis*, par l'examen des

harpes les mâles peuvent être identifiés soit à *G. fusca fusca*, soit à *G. fusca congolensis*, certains exemplaires mâles paraissent intermédiaires à ces deux variétés.

6° *G. haningtoni* (N. et Ev.).

7° *G. caliginea* (Austen).

8° *G. newsteadi* (Austen).

Ces trois espèces très rarement déterminées sont des espèces de la grande forêt.

G. caliginea la moins fréquente, semble la plus hydrophile des trois espèces, elle a été déterminée au Nord du Gabon et au Sud de l'Oubangui-Chari. *G. haningtoni* et *G. newsteadi* ont été identifiées dans toute la grande forêt, qui s'étend de l'Ouest (Côte du Gabon) vers le Sud jusqu'à Dolisie (Niari), le Nord-Est, embouchure de la Sangha et au Nord jusqu'à Nola Haute-Sangha.

9° *G. fuscipleuris* (Austen).

10° *G. nigrofusca*.

Sont deux espèces localisées aux bassins supérieurs et de l'Ouham et du Gribingui (région de savanes boisées de l'Oubangui-Chari).

Les exemplaires de *G. nigrofusca* examinés appartenaient tous à la variété *Nigrofusca hopkinsi* (Emden). *G. nigrofusca* (Newstead) a été signalée par ailleurs dans la région de Carnot (Haute-Sangha).

11° *Glossina schwetzi* (N. et Ev.).

Est une espèce localisée en Afrique Equatoriale Française et à la forêt du massif montagneux du Mayumba et aux galeries forestières au Sud du cours moyen du Niari.

12° *Glossina pallicera* (Bigot).

A été signalé sur la Côte du Gabon (forêt), un exemplaire mâle a été récemment déterminé dans la région d'Impfondo sur l'Oubangui (forêt inondée).

*Institut d'Etudes Centrafricaines (O. R. S. O. M.)
et Institut Pasteur de Brazzaville,
Afrique Equatoriale Française.*

UN NOUVEAU CAS DE PARASITISME ACCIDENTEL D'UN MYRIAPODE DANS LE TUBE DIGESTIF DE L'HOMME

Par RAYMOND CAVIER et JEAN SAVEL (*)

Les Myriapodes jouent un rôle effacé en parasitologie et leur présence dans l'organisme humain est peu fréquente ; parmi les observations signalées jusqu'à présent, certaines ne sont que le

(*) Séance du 8 octobre 1952.

fait d'erreur ou de simulation, si bien que la réalité de cette forme de parasitisme a été longtemps controversée. Cependant, dans deux remarquables mémoires, BLANCHARD (1, 2) a relevé, jusqu'en 1902, dans la littérature médicale, 40 cas authentiques de parasitisme accidentel causé par des Myriapodes ; dans 31 de ces cas le parasite se trouvait dans les voies aériennes supérieures, et, dans 9 cas, dans le tube digestif. Depuis, d'autres observations ont été relatées, notamment par HUBER (4), NEVEU-LEMAIRE (5), CHAMBERLIN (3) et RONDEAU DU NOYER (6), ce qui porte à 48 le nombre des cas connus, parmi lesquels le parasite siégeait 15 fois dans l'appareil digestif.

Les Myriapodes rencontrés dans le tube digestif de l'homme, se répartissent de la manière suivante :

I. — *Ordre des Diplopodes :*

<i>Iulus terrestris</i>	Un cas
<i>Iulus londinensis</i>	» »
<i>Polydesmus complanatus</i>	» »
<i>Diploiuulus pusillus</i>	» »
<i>Paraiulus trivius</i>	» »

II. — *Ordre des Chilopodes :*

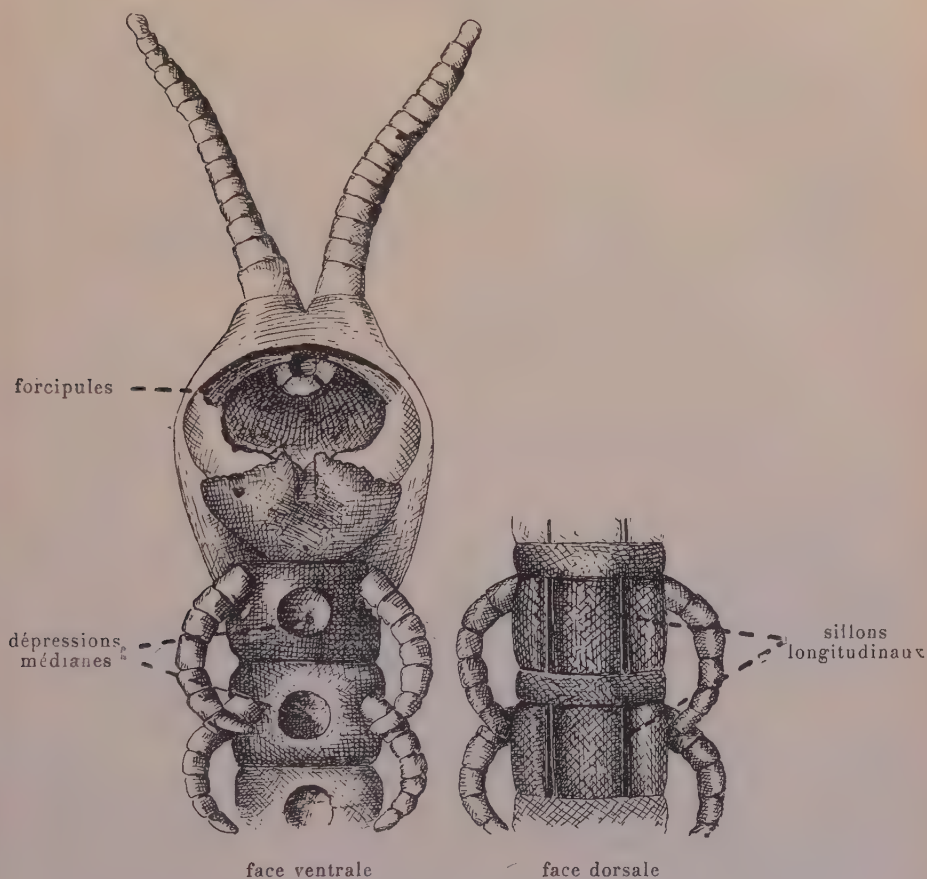
espèce indéterminée	Un cas
<i>Geophilus electricus</i>	» »
<i>Geophilus linearis</i>	» »
<i>Chætechelyne vesuviana</i>	» »
<i>Bothriogaster subterraneus</i>	» »
<i>Himantarium gervaisi</i>	» »
<i>Scutigera coleoptrata</i>	Trois »
<i>Scolopendra forficata</i>	Un »

Nous rapportons ici une observation de parasitisme intestinal accidentel déterminé par un Myriapode Chilopode, de la famille des Géophilidés, *Bothriogaster subterraneus* Leach.

Mme V. souffre depuis quelques jours de troubles gastro-intestinaux et nerveux peu caractéristiques : céphalées, nausées, éructations, anorexie ; bientôt, une diarrhée opiniâtre s'installe, accompagnée de ténésme et d'épreintes ; la malade ressent fréquemment de fortes douleurs abdominales. On pense alors à une parasitose intestinale ; on écarte successivement le diagnostic d'amibiase et de lambliaze ; d'autre part, les selles ne renferment aucune sorte d'œufs d'helminthes ; il n'y a pas d'éosinophilie.

Au bout de trois semaines et sans prendre avis de son médecin, la malade s'administre une purgation saline ; c'est alors qu'elle rejette dans ses selles un Myriapode *vivant*, qui nous a été transmis pour identification.

Il s'agit d'un Myriapode à corps aplati, déprimé, de couleur rous-sâtre, formé de 76 segments portant chacun une paire de pattes de 7 articles ; les pattes de la première paire sont transformées en pattes-mâchoires ou forcipules ; les antennes sont filiformes et



BOTHRIOGASTER SUBTERRANEUS (LEACH)

composées de 14 articles. Ces caractères sont ceux des Myriapodes de l'ordre des Chilopodes.

Outre les antennes à 14 articles, le nombre de paires de pattes dépassant 39, le corps long, grêle et vermiforme nous permettent de classer notre exemplaire dans la famille des Géophilidés.

Le corps présente 76 paires de pattes ; de plus, les écussons dorsaux portent une double impression longitudinale latérale ; la

griffe terminale des forcipules ne possède pas de dent ; les écussons ventraux montrent enfin une forte dépression médiane arrondie, très caractéristique. Nous pouvons donc conclure qu'il s'agit de *Bothriogaster subterraneus* Leach, Myriapode commun en France dans les champs et les jardins, dans la terre ou sous les pierres. Ajoutons que quelques heures après l'expulsion du parasite, les troubles rétrocedèrent rapidement et n'ont pas réapparu depuis.

L'étiologie de l'infestation reste obscure ; la malade déclare manger beaucoup de fruits, mais ne se souvient pas avoir remarqué quoi que ce soit d'anormal en déglutissant. On peut cependant affirmer qu'il s'agit d'un nouveau cas authentique de parasitisme accidentel et que le Myriapode a réussi à vivre dans le tube digestif pendant près d'un mois, en causant des troubles qui ont persisté jusqu'à son expulsion.

Faculté de Pharmacie de Paris
(Laboratoire de Zoologie appliquée ; professeur G. VALETTE).

BIBLIOGRAPHIE

1. BLANCHARD (R.). — *Arch. Parasitol.*, 1898, **1**, 452.
2. BLANCHARD (R.). — *Arch. Parasitol.*, 1902, **6**, 245.
3. CHAMBERLIN (R. V.). — *J. Parasitol.*, 1923, **10**, 95.
4. HUBER (J. CH.). — *Arch. Parasitol.*, 1902, **6**, 631.
5. NEVEU-LEMAIRE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **63**, 307.
6. RONDEAU DU NOYER (M.). — *Ann. Parasitol.*, 1928, **6**, 368.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TABANIDÉS DE L'INDOCHINE

(Troisième note : Description d'une espèce nouvelle).

PAR CONSTANTIN TOUMANOFF (*)

Dans deux notes antérieures nous avons décrit quelques espèces de Tabanidés de l'Indochine méridionale et dans ce nouveau travail nous présentons la description d'une espèce considérée comme nouvelle ainsi que d'un taon qui peut être classé comme une sous-forme de *T. tenens* Walker ayant des caractères bien définis.

(*) Séance du 9 juillet 1952.

Voici tout d'abord la description d'une forme spéciale ou *Tabanus tenens* Walker.

Tabanus tenens Walker sous forme *cambodiensis*.

Cette forme que nous assimilons à *T. tenens* ressemble aussi à *T. fontinalis* des Indes néerlandaises décrit par SCHUURMANS STEKHOVEN. Nous avons capturé ce tabanidé en bordure d'une forêt clairière, dans la région de Kompong-Cham (Cambodge), sur la route, loin des habitations et des animaux domestiques. Il devait vraisemblablement s'attaquer aux animaux sauvages, assez nombreux dans cette région.

T. tenens Walker et *T. fontinalis*, d'après SCHUURMANS STEKHOVEN sont à classer dans son groupe I dont la définition sera donnée plus loin.

Notre insecte présente les caractéristiques suivantes : taille environ de 18 mm., couleur générale brun noir, légèrement grisâtre, sans le reflet violet qu'on observe chez l'espèce *T. rubidus* avec laquelle notre forme présente aussi quelques affinités.

Le front est d'un gris foncé tirant vers le brun ; le callus carré d'un brun rougeâtre se bifurque en queue de poisson puis se prolonge en extension linéaire d'aspect fusiforme. Les palpes sont d'un blanc légèrement jaunâtre munies de soies blanches et quelques soies noires. Le subcallus, les joues et la face sont blancs. La barbe est blanche. Les antennes ont le premier article d'un jaune clair couvert de poils blancs. Le deuxième article est d'un jaune brun, plus foncé avec au bord inférieur, des poils noirs. Les annulations de l'article 3 sont uniformément noires.

Le thorax est couvert d'un tomentum gris, avec trois lignes blanches dont la médiane peu apparente et les deux latérales larges ; on observe sur la face dorsale du thorax des poils dorés noirs et blancs. Le notopleuron porte des poils d'un brun noir. La poitrine est enduite d'un tomentum blanc couvert de poils blancs.

L'abdomen est parcouru par une strie médiane qui ne commence chez notre insecte, qu'à la partie inférieure du deuxième segment abdominal pour descendre jusqu'à l'extrémité du 7^e tergite. Sur les deux côtés de la face dorsale du corps on trouve deux lignes parallèles latérales commençant sous l'aspect de zones blanches diffuses, sur le 1^{er} tergite abdominal, puis accusant l'allure de deux lignes larges, plus ou moins régulières, allant jusqu'à l'extrémité postérieure du 3^e segment abdominal. Sur le 4^e segment, ces lignes sont très amincies et atteignent le bord inférieur de ce segment.

Les bords latéro-dorsaux des tergites abdominaux sont couverts

de poils blancs très denses, formant une ligne continue jusqu'au dernier tergite abdominal.

Le ventre, jaune sur les bords est brun dans sa partie médiane. Les pattes d'un brun foncé sont couvertes de poils blancs à reflets argentés. Les pattes antérieures ont le coxæ et les fémurs couverts de tomentum gris et de longs poils blancs. Les tibias de cette paire de pattes sont jaunes sur les deux tiers antérieurs et brun foncé sur leur tiers inférieur. Ils sont couverts de poils blancs très courts à peine visibles. Les tarses sont d'un brun noir uniforme; les pulvillis sont jaunes.

La deuxième paire de pattes diffère de la première. Les coxæ et les fémurs ont à peu près le même aspect que ceux de la première paire, avec cependant cette différence que les fémurs sont plus pâles et ont un reflet violacé.

Les tibias sont d'une couleur claire jaune brunâtre sur toute leur étendue; les tarses ressemblent à ceux des pattes antérieures. Les pattes postérieures ont sensiblement le même aspect que les pattes moyennes.

Le callus de *tenens* est d'un rouge brunâtre; celui de notre forme d'un brun noir brillant. Le callus de *tenens* à en juger par les figures présentées dans le travail de SCHUURMANS STEKHOVEN atteste une certaine variabilité. Cet auteur rapporte trois formes de callus et le callus de notre taon ressemble à la forme *c* du travail de cet auteur.

Malgré une grande ressemblance on ne saurait toutefois assimiler notre insecte entièrement à *T. tenens* avec lequel il présente néanmoins des affinités.

Le subcallus qui est d'un blanc jaunâtre chez *tenens* type est d'un blanc argenté chez notre forme. Les palpes qui chez *tenens* type sont d'un jaune brunâtre, sont d'un blanc jaunâtre chez notre insecte. Les pattes de vrai *tenens*, à en juger par la description de SCHUURMANS STEKHOVEN ont toutes le même aspect. Elles ont les coxæ couverts de poils blancs, le trochanter d'un brun rouge, le fémur d'un brun olive à sa base avec des poils blancs et la partie apicale est d'un rouge brun et couverte de poils noirs. Lorsqu'on compare ces caractères avec ceux mentionnés plus haut, pour notre forme, on voit que l'aspect des pattes est différent chez les deux insectes.

En résumé, il nous paraît impossible de considérer le taon que nous avons étudié comme étant un *T. tenens* Walker, typique.

Notre insecte ressemble aussi, quant à son aspect général à *T. fontinalis* qui appartient au même groupe que *tenens*; cependant, il en diffère par l'aspect de son callus qui chez l'espèce *fontinalis*

est conique et se prolonge en extension linéaire courte et large. D'autre part la ligne pâle médiane de l'abdomen de notre taon ne commence qu'à partir du 2^e segment et s'étend jusqu'au 6^e segment sur lequel elle est rétrécie. Sur le 2^e tergite de cet insecte on observe une tache claire ornée de poi's blancs, qui n'existe pas chez *fontinalis*.

Les caractères énumérés ne nous autorisent pas à considérer ce taon comme étant *Tabanus tenens* Walker, forme type, toutefois, étant donné son aspect général conforme à celui de cette espèce et afin de ne pas encombrer la nomenclature, nous estimons qu'il est plus prudent de considérer cet insecte comme une sous-forme locale de *Tabanus tenens* que nous désignons sous le nom de *Tabanus tenens* sous-forme *cambodiensis*.

Le spécimen type de cet insecte est conservé dans la collection de M. le professeur ROUBAUD à l'Institut Pasteur.

Il appartient, comme nous l'avons dit, au groupe I de SCHUURMANS STEKHOVEN.

Ce groupe englobe selon cet auteur les Tabanidés caractérisés par la présence de marques abdominales consistant habituellement en stries d'une couleur blanche couvertes de poils blancs ou rarement noirs. La strie médiane est, soit à bords droits, soit dentés. Les stries latérales peuvent se réduire à peu, ou même, à un seul segment abdominal et dans un cas, ces stries latérales font même défaut (*T. avittatus*). Le corps est grisâtre, noirâtre, brun noir ou brun. Le front, chez la plupart des espèces, est plutôt étroit, large chez certaines, mais rarement. Le callus est oviforme ou piriforme; toujours prolongé d'une expansion linéaire, laquelle est séparée de lui dans des cas exceptionnels. Les ailes, habituellement claires, ont rarement eu l'ombre spéciale foncée. Appendice presque toujours absent. Thorax généralement avec les stries longitudinales pâles.

L'auteur introduit dans ce groupe entre autres, deux taons : *T. jucundus* Walker et *T. rufinotatus* Bigot; mais il exprime des réserves à ce sujet, car les yeux de ces espèces diffèrent de ceux d'autres tabanidés, composant le même groupe.

Parmi les espèces appartenant à ce groupe nous avons pu déceler en Indochine méridionale les suivantes : 1) *Tabanus striatus* Fabr. ; 2) *T. jucundus* Walker ; 3) *T. rubidus* Bigot ; 4) *T. rubidus* Bigot, var. *priscoïdes* Schuur. Stek. ; 5) *T. brunipennis* Ricardo.

Cela porte donc, actuellement, le nombre des représentants du groupe I de SCHUURMANS STEKHOVEN constatés en Indochine à 6. L'étude du matériel récolté permettra de reconnaître si d'autres espèces de ce groupe existent également en Indochine.

Tabanus aublanti, nov. sp. (*).

Yeux unicolores d'un brun violacé. Le front est long, et étroit, l'index frontal est de 5,8. Le callus allongé, d'un brun foncé, brillant, occupe à peu près les $\frac{2}{3}$ du front. Le subcallus est d'un brun noir, mais n'est pas brillant. Les joues sont d'un brun foncé. Les palpes sont d'une couleur brune couverts de poils noirs. Les antennes courtes, les articles 1 et 2 d'un brun noir et l'article 3 brun avec annulation noire. La barbe est blanche. Le thorax est d'un noir brunâtre avec pleuræ couverts de poils noirs et dorés. Le scutellum a la même couleur que le thorax. Les ailes sont claires, jaunâtres, avec des nervures d'une couleur jaune foncé, légèrement rougeâtres. Les pattes d'un jaune brun uniforme sont couvertes de poils blancs et noirs.

L'abdomen atteste une forme tout à fait caractéristique, il est court, découpé à son extrémité postérieure dans un sens transversal, de sorte que ses parties latéro-inférieures forment des angles droits, lui donnant une forme carrée. Taille 9 mm. La couleur de l'abdomen est d'un jaune foncé, brunâtre; il est légèrement brillant, sur sa face dorsale; sa face ventrale est plus pâle que la face dorsale et couverte d'un tomentum blanchâtre.

Ce taon ressemble, quant à son aspect extérieur *T. flavothorax* Ricardo, tel qu'il est représenté dans la monographie de SCHUURMANS STEKHOVEN.

Si l'on se réfère au travail de RICARDO, notre insecte peut être classé dans le groupe X de cet auteur, qui comporte les espèces dont le front porte le callus carré, oblong ou étroit; toujours prolongé vers le vertex comme une ligne plus ou moins étroite, cinq ou six fois plus longue que large. Espèces avec abdomen unicolore ou à peu près, parfois plus sombre à l'apex; mais sans taches ou bandes. Espèces d'une taille grande, petite ou moyenne.

Il peut être classé d'autre part dans le groupe XVIII de SCHUURMANS STEKHOVEN, dont voici les caractéristiques :

« Espèces uniformément jaunes; jaune brun ou d'un brun olive, avec abdomen couvert généralement de poils jaunes; chez d'autres espèces les poils jaunes sont généralement mélangés avec des noirs, tandis qu'un petit nombre d'espèces de ce groupe possède l'abdomen entièrement couvert de poils noirs. Les antennes sont d'une couleur jaune ocre, rouge jaunâtre ou rouge brun. Palpes brunes et jaunâtres, couvertes de poils bruns ou noirs. Barbe rouge brunâtre, d'un jaune brunâtre, jaune ou blanche.

(*) Espèce nommée en honneur du docteur AUBLANT de l'Institut Pasteur de Paris.

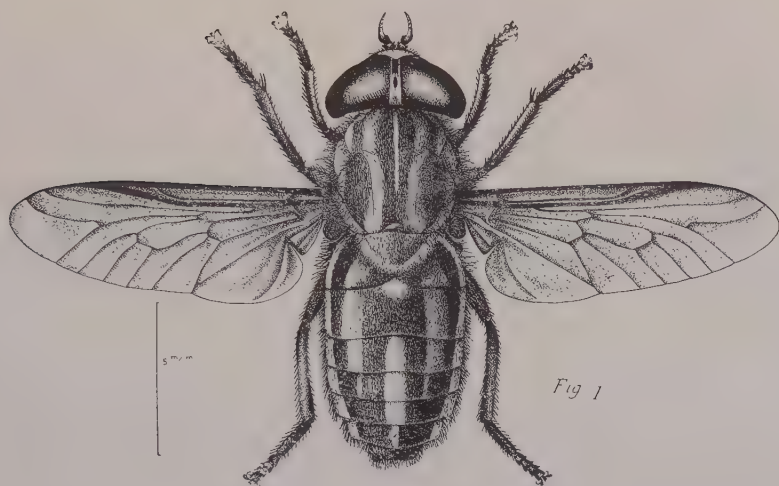


Fig 1. — *Tabanus tenens* Walk. sous forme cambodiensis.

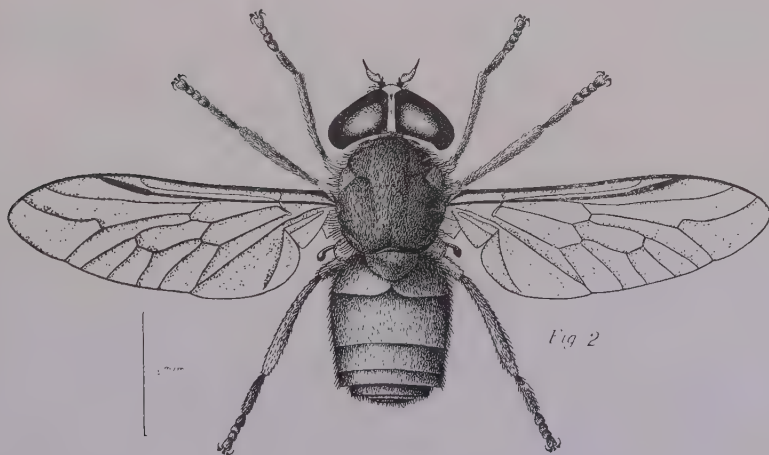


Fig. 2. — *Tabanus aublanti* nov. sp.

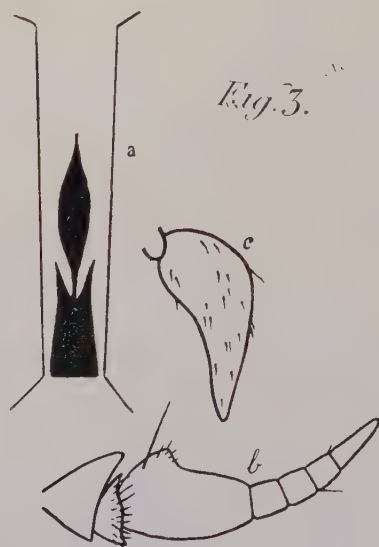


Fig. 3. — *Tabanus tenens* : a, callus ; b, antenne ; c, palpe.

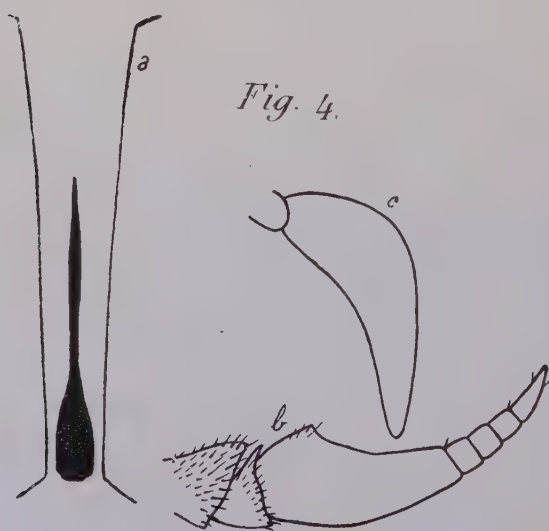


Fig. 4. — *Tabanus aublanti* nov. sp. : a, callus ; b, antenne ; c, palpe.

Type, Institut Recherches Agronomiques de l'Indochine.

Paratype, une femelle au service d'Entomologie Médicale de l'Institut Pasteur de Paris.

Provenance : collection de l'Institut des Recherches Agronomiques de l'Indochine (libellé : capturé en Indochine).

Institut Pasteur Service d'Entomologie médicale.

CELLULES HÉPATIQUES A NOYAUX VACUOLAIRES OBSERVÉES DANS LES CIRRHOSSES TROPICALES

Par ROBERT CAMAIN (*)

Dans un travail récent CAZAL et MIROUZE (1) ont repris l'étude des cellules hépatiques à noyaux vacuolaires observées fréquemment dans les diabètes sucrés et dans diverses autres affections telles qu'encéphalites, toxicoses, maladies de BASEDOW, etc., mais rarement dans les affections hépatiques accompagnées d'insuffisance, et dans les cirrhoses. Ils ont tenté de préciser la signification de telles modifications cellulaires.

Morphologiquement le noyau de la cellule hépatique renferme deux ou trois vacuoles; souvent aussi, une vacuole unique l'occupe presque en entier ne laissant subsister qu'un mince liséré périphérique de nucléoplasme renfermant quelques condensations chromatinienues. Du point de vue histochimie le contenu de ces vacuoles nucléaires est constitué par du glycogène ou des glucides simples; il ne comporte pas de nucléoprotéines (réaction de FEULGEN négative).

CAZAL et MIROUZE interprètent de telles modifications de constitution chimique comme un signe de catabolisme nucléoprotéique, avec anabolisme hydrocarboné, « ces deux termes traduisant le moins imparfaitement l'action très complexe des 11-oxystéroïdes ».

Ils superposent cette apparition de noyaux vacuolaires dans la cellule hépatique, au phénomène de catabolisme des protides lymphoïdes dû à l'hyper-fonctionnement du cortex surrénal qui caractérise les réactions de défense et d'alarme de SELYE.

Au cours d'examen histopathologiques de foies de cirrhoses tropicales compliquées ou non de cancer hépato-glandulaire, nous avons retrouvé à plusieurs reprises cette modification de structure nucléaire. Tantôt elle porte sur de rares îlots de cellules glandulaires, tantôt plus fréquemment elle atteint des nodules de cirrhose

(*) Séance du 8 octobre 1952.

entiers. Les noyaux à vacuole unique prédominent et souvent cette vacuole semble dégonflée et le noyau prend alors l'aspect fripé signalé par CAZAL et MIROUZE.

L'existence de tels aspects cellulaires n'implique pas l'absence dans ces parenchymes hépatiques, des images habituelles d'altérations cellulaires observées dans les cirrhoses. Les cellules à noyau vacuolaire coexistent en effet avec des éléments en surcharge lipidique, pigmentaire, atrophisés, hyperplasiés avec ou sans polycaryose, et pouvant même présenter des aspects pré-épithéliomateux. Il est à remarquer cependant que les cellules témoignant de telles modifications peuvent coexister dans un même nodule de cirrhose mais que, plus souvent, un nodule entier comporte des cellules porteuses d'altérations de structure de même ordre. C'est ainsi qu'un nodule constitué par une majorité de cellules en surcharge lipidique voisinera avec un nodule à cellules à noyaux vacuolaires ou avec un nodule à cellules en surcharge ou dégénérescence pigmentaire. Une telle autonomie morphologique des nodules de cirrhose est assez curieuse et elle correspond vraisemblablement à une indépendance fonctionnelle de ces nodules les uns vis-à-vis des autres.

A deux reprises, nous avons observé l'existence de noyaux vacuolaires dans les cellules néoplasiques d'épithélioma hépato-glandulaire. Ce fait n'est guère surprenant puisque la cellule hépatique épithéliomateuse paraît susceptible de se plier à des modifications morphologiques analogues à celles des cellules normales : tantôt elle se charge de lipides, tantôt de pigments biliaires, tantôt enfin elle présente des images de clarification analogues à celles de l'ictère infectieux.

Qu'il s'agisse de cellules hépatiques normales ou épithéliomateuses, peut-être faut-il voir dans la vacuolisation des noyaux une consommation par l'organisme de ses dernières réserves nucléoprotéiques. Mais il est difficile d'expliquer de manière satisfaisante la localisation de cette anomalie cellulaire à certains nodules de cirrhose et non à tous.

Signalons enfin que dans deux cas de cirrhose avec présence de cellules à noyaux vacuolaires les surrénales ont été examinées : leur corticale était hyperplasiée et présentait dans l'une d'entre elles des formations adénomateuses à l'intérieur de la fasciculée.

RÉSUMÉ

Les cellules hépatiques à noyaux vacuolaires observées dans les diabètes sucrés hypophysaires ont été relevées dans plusieurs cas de cirrhoses tropicales compliquées ou non d'épithélioma hépato-glan-

dulaire. La localisation de telles anomalies cellulaires à certains nodules de cirrhose et non à tout le parenchyme hépatique ne peut trouver une explication que dans l'autonomie fonctionnelle d'un nodule vis-à-vis du nodule voisin.

Institut Pasteur de l'A. O. F.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CAZAL (P.) et MIROUZE (J.). — Une anomalie mal connue des cellules hépatiques. Les noyaux vacuolaires et leur signification physiopathologique probable dans le syndrome d'adaptation. *Presse Médicale*, n° 28, 25 avril 1951, 571-573.

SUR UN CAS D'ENVENIMATION PAR *ATRACTASPIS*, VIPÉRIDÉ OUEST-AFRICAIN

Par PIERRE LEPESME et JEAN DOUCET (*)

Les cas d'envenimation par piqure de serpents sont fréquents en Afrique, surtout chez les indigènes ; si le reptile est assez souvent tué, il est rare qu'il soit conservé aux fins de détermination et exceptionnel que les progrès de l'envenimation puissent être suivis médicalement avec précision dès la piqure. C'est ce qui fait que, si l'on connaît assez bien les effets du venin des Vipéridés du genre *Bitis* qui sont relativement communs en Afrique occidentale, il n'en est pas de même pour les autres Vipéridés et le récent exemple des accidents mortels causés par *Echis carinatus* Schn. au Togo (1) (2), en révélant l'originalité de l'action nocive du venin de ce serpent et l'inefficacité du sérum A. O., a souligné les lacunes de nos connaissances sur l'envenimation par les Ophidiens.

Nous avons récemment pu suivre de façon précise un cas d'envenimation par un autre Vipéridé, du genre *Atractaspis*. L'un de nous (P. LEPESME) qui avait déjà eu l'occasion d'observer sur lui-même il y a plusieurs années la toxicité du venin d'un *Dendroaspis* (3), a pu enregistrer cette fois les effets de deux envenimations successives, l'une sans importance par *Bitis*, l'autre, plus intéressante, par *Atractaspis* :

Le 27 novembre 1951, aux environs de 13 heures, à N'Dzida, près de Grand Lahou (Côte d'Ivoire), il est piqué superficiellement, plus exactement égratigné, à l'index droit par une jeune Vipère heurtante, *Bitis*

(*) Séance du 8 octobre 1952.

lachesis Laurenti (arietans Merrem.) d'une trentaine de centimètres de long qu'un indigène lâche trop précipitamment en la lui remettant de la main à la main ; la douleur assez vive ressentie dans les minutes suivantes ayant rapidement cessé sans qu'aucun trouble n'apparaisse, il continue à vaquer à ses occupations. Un quart d'heure plus tard, il est averti de la présence d'un autre serpent de petite taille dans du terreau en cours de déblaiement sous une souche décomposée qui vient d'être retournée ; une recherche approfondie dans ce terreau lui permet d'apercevoir un Ophidien gris noirâtre d'une quarantaine de centimètres de longueur dont il a la plus grande difficulté à s'emparer ; piqué une première fois à l'extrémité de l'index droit, une seconde fois à l'extrémité de l'index gauche, il parvient enfin à s'en emparer et le mettre en cage, malgré les symptômes locaux presque immédiats d'envenimation : engourdissement des index, puis des mains dans les trois premières minutes. En l'absence de tout symptôme d'ordre général, il se contente d'une application locale de permanganate très concentrée et détermine l'espèce comme *Atractaspis* sp., vraisemblablement *A. irregularis* Reinh. L'engourdissement gagne progressivement les bras, suivi de l'apparition d'adénite bilatérale sous les aisselles. Les manifestations d'ordre général apparaissent vers 15 heures : tachycardie et dyspnée, dont la progression le décide à se faire, avec beaucoup de difficulté, une injection de 10 cm³ de sérum A. O. et à s'aliter un peu avant 16 heures. Une seconde injection de sérum A. O. à 17 heures, accompagnée de l'absorption d'un grand bol de café très concentré, n'améliore pas son état, et, contrairement à toute attente, puisque l'on sait que le venin des Vipéridés est généralement hypothermisant, la température atteint 39°7 à 17 h. 30. Il se fait alors transporter à l'Institut International d'Adiopodoumé (Office de la Recherche scientifique d'Outre-Mer), où il arrive à 21 heures.

L'état du malade à l'arrivée (observation docteur DOUCET) est le suivant :

Conscience légèrement atténuée. Tension normale. Pouls à 120. Température : 40°5. Localement, les deux index sont tuméfiés, avec sur chacun d'eux une plaque nécrotique noirâtre du diamètre d'une pièce de cinquante centimes.

Devant l'ampleur de l'hyperthermie, une nouvelle injection de 10 cm³ de sérum A. O., une injection de camphre-spartéine et une injection de pénicilline (200.000 U. O. retard + 100.000 Pénicilline G) pour lutter contre une éventuelle infection des lésions, sont instituées, en même temps qu'une thérapeutique antipaludique (le malade est paludéen) : 4 comprimés de Nivaquine à 0,10 en trois fois. Le malade reste somnolent jusqu'au matin.

Le lendemain et le surlendemain, la température demeure très élevée avec des clochers irrégulièrement répartis dans la journée. L'inappétence est totale. Une quatrième et une cinquième injection de sérum A. O. au matin, accompagnées de 300.000 U. O. de pénicilline, mais sans analeptiques cardio-vasculaires, n'empêchent pas la température d'osciller entre 38° et 40° les jours suivants, pour baisser définitivement le septième jour : 39°2 le 2 décembre à 22 heures ; 37°6 le 3 à 5 heures. Malgré les réserves médicales, le malade prend l'avion une heure plus tard pour Douala, où il est attendu pour participer au 4^e Congrès des Africanistes de l'Ouest qui se tient du 5 au 12 dans l'île espagnole de Fernando-Poo.

Aucun incident n'est à signaler pendant le voyage, à bord de la canon-

nière espagnole conduisant les délégués à Santa-Isabel, sinon une violente réaction du type anaphylactique (œdème de Quincke accompagné d'une profonde fatigue générale).

A son retour à Abidjan, le 14 décembre, les lésions locales seules subsistent ; les foyers de nécrose ne sont pas encore entièrement résorbés ; il est à noter qu'au cours du voyage, le malade a éliminé d'un de ces foyers une formation kystique de la grosseur d'un petit pois due vraisemblablement à une réaction fibreuse des tissus voisins du point d'injection du venin.

A son retour à Paris, le 27 décembre, quoique la cicatrisation soit déjà avancée et vu la persistance d'une petite fistule, une radiographie des index est exécutée (fig. 1). Elle donne les résultats suivants :

« A l'index gauche, ostéite nécrosante de la portion terminale de la phalangine avec destruction partielle de la corticale et du tissu médullaire, d'allure inflammatoire ; à l'index droit, ostéite inflammatoire de la portion terminale de la phalangine avec réaction périostée à type destructif et remaniement de la partie sous-jacente, vraisemblablement évoluant vers la nécrose ».

Un traitement radiumthérapique est institué, qui amène dès les premières séances un tarissement de la fistule ; cinq séances aboutissent à la complète disparition des lésions osseuses, ainsi qu'en témoignent les radios de contrôle effectuées le 25 avril, soit cinq mois après la piqûre (fig. 2). Il subsiste néanmoins au niveau du tissu cicatriciel une anesthésie en pastille d'un diamètre d'un centimètre environ, qui demeure entière à ce jour, soit plus de dix mois après l'accident.

Conclusions. — La piqûre préliminaire par la jeune *Bitis* est évidemment gênante pour la netteté des conclusions. Mais la symétrie bilatérale des manifestations locales et certains caractères généraux de l'envenimation, en particulier l'hyperthermie, ne permettent aucun doute. D'ailleurs la première, la seule précise, des trois observations mentionnées dans la littérature d'après notre collègue et ami A. VILLIERS, concorde bien avec la nôtre, si ce n'est que les manifestations furent à la fois moins rapides et moins violentes :

D'après PHISALIX (*Animaux venimeux et venins*, 2, p. 563, Paris, 1922) *Atractaspis aterrima* : « En août 1914, M. E. G. BOUTLENGER, conservateur des reptiles du Jardin Zoologique de Londres, fut mordu à un doigt par un *Atractaspis* en le retirant de la caisse dans laquelle il arrivait. Le sujet était bien portant, mais pas particulièrement agressif. La morsure ne fut infligée que par un seul crochet non protracté à la façon d'un coup de lance, car la longueur des crochets est telle que le serpent ne peut ouvrir suffisamment la bouche pour qu'il puisse se redresser. Les soins immédiats : scarification et dépôt de cristaux de permanganate sur la plaie, ligature élastique, unicité et rapidité de la poncture, firent que la morsure n'eut pas de conséquences graves ; mais néanmoins celle-ci fut suivie d'une action locale qui apparut

quatre heures après, se traduisant par la douleur et un gonflement hémorragique volumineux de la main et du bras qui allèrent en croissant jusque vers la sixième heure. Comme symptômes généraux, seulement une hyperthermie marquée ; la température du blessé, qui était de 39°6 au moment maximum de la douleur, se maintint élevée pendant quelques heures ; puis au bout de 48 heures ces symptômes s'amendèrent. Il est intéressant de noter cette hyperthermie, qui est exceptionnelle quand il s'agit du venin des Vipéridés d'ordinaire hypothermisant ».

Nous ferons remarquer à propos de cette observation que le terme de morsure employé nous paraît en l'occurrence tout à fait impropre, puisque les *Atractaspis* ne peuvent mordre ; d'une façon générale nous estimons plus logique d'employer pour tous les Ophidiens le terme de piqure puisque les crochets pénètrent dans la peau à la façon d'une aiguille.

Les deux autres observations citées dans la littérature, plus sommaires, révèlent, contrairement au cas de BOULENGER et du notre, une innocuité presque totale du venin des *Atractaspis* :

D'après PITMAN citant LOVERIDGE (1928), « un jeune garçon mordu par *Atractaspis rostrata* n'était pas mort après trois jours bien que n'ayant employé que des compresses pour tout traitement ».

D'après ANGEL (Les serpents de l'Afrique occidentale française, *Bull. Comité Et. Hist. et Sc. de l'A. O. F.*, 1932, (1933), p. 328) ; « D'après SCHMIDT (1923), un voyageur, M. LANG, frappé par l'immobilité apparente d'un *Atractaspis aterrima*, voulut le saisir par derrière la tête, mais l'animal se retourna avec une rapidité extraordinaire et le piqua au doigt. Une application immédiate de permanganate de potasse sur la morsure prévint des accidents sérieux ».

Nous retiendrons en définitive de l'ensemble de ces observations, concernant d'ailleurs des espèces différentes, que, s'il ne semble pas que la piqure des *Atractaspis* puisse entraîner d'issue fatale, on ne peut d'une façon absolue les considérer comme inoffensifs ou peu actifs, comme l'écrit encore VILLIERS dans son excellente brochure sur « Les serpents de l'Afrique occidentale » récemment publiée par l'Institut français d'Afrique noire de Dakar. Nous retiendrons surtout de notre propre observation la prédominance des manifestations locales sur les manifestations d'ordre général, celles-ci surtout caractérisées par une hyperthermie rarement observée avec les autres Vipéridés, sauf parfois avec les *Echis*, et pouvant être très marquée, celles-là par leur type inflammatoire, voire nécrosant. La vie endogée des *Atractaspis* dans

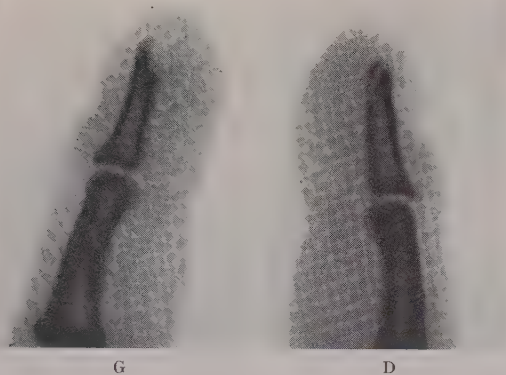


Fig. 1. — Radiographie des index un mois après piqure par *Atractaspis*.

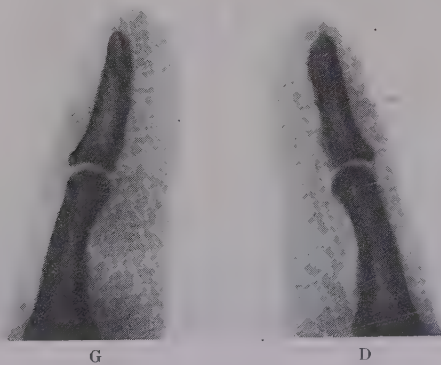


Fig. 2. — Radiographie des index quatre mois plus tard,
après radiumthérapie.

des milieux éventuellement souillés et la longueur de leurs crochets pouvant léser l'os profondément jouent-ils peut-être un rôle primordial en l'occurrence ?

*Muséum de Paris
et Institut International d'Adiopodoumé.
(O. R. S.O.M., Côte d'Ivoire).*

BIBLIOGRAPHIE

1. SALOU (G.). — Envenimation par *Echis carinatus* Schn. dans la région de Sodoké (Nord Togo). *Médecine Tropicale*, 1951, **44**, 655.
2. GIBOIN (L.). — Note sur la présence et l'importance au Togo d'*Echis carinatus* Schn. *Ibid.*, 661.
3. LE GAC (P.) et LEPESME (P.). — Sur un cas d'envenimation non mortel par morsure de *Dendraspis* (Colubridé Protéroglyphe). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1940, **33**, 257.

APPARITION DE LA FIÈVRE DE MALTE AU NIGER

Par F. MERLE (*)

Jusqu'à ce jour, la fièvre de Malte semblait avoir épargné le Niger. Du moins les rapports médicaux de l'A. O. F. que nous avons pu consulter au Ministère de la F. O. M. n'en font pas mention pendant ces dix dernières années. Lors d'un séjour dans cette colonie en 1934-1936 notre attention n'a pas non plus été attirée par cette maladie. Un cas aurait été diagnostiqué il y a quelques années chez un Européen habitant Madoua ; nous n'en avons pas eu confirmation.

Or, nous venons d'avoir la preuve de l'existence de la mélitococcie au Niger.

Le 10 janvier 1951 un Européen, rapatrié sanitaire du Niger, était admis dans le service du professeur CROSNIER, au Val-de-Grâce.

Il s'agissait de M. T., 30 ans, appartenant au Service de l'Élevage de l'A. O. F.

Au cours de son séjour dans la région de Tanout, située au nord de Zinder, en zone sahélienne, M. T. avait présenté brutalement le 4 novembre 1951, un syndrome fébrile à 40°. Le 16 novembre la température atteignait 41°3 malgré un traitement antipalustre ordonné par le médecin africain du poste. Cette fièvre élevée s'accompagnait de coliques, de diarrhée.

M. T. était transporté en auto à Zinder, dans le coma. Evacué par

(*) Séance du 8 octobre 1952.

avion sur l'hôpital de Niamey, il ne reprenait ses esprits que plusieurs jours après et la température devenait normale le 12 décembre.

A Niamey, on porta un diagnostic de typhoïde (séro-diagnostic Eberth 1/250). Une hémoculture aurait été négative. Quoi qu'il en soit, M. T. reçut alors un traitement d'auréomycine.

Il fut rapatrié par avion le 29 décembre. Il ne restait plus, du tableau clinique, qu'une rate augmentée de volume et douloureuse. Le 15 janvier, en convalescence en Normandie, apparition d'une nouvelle poussée de température qui en quelques jours atteint 40°. On a vite fait de considérer cet épisode comme une rechute de typhoïde. Sous l'influence de la tifomycine, tout rentre dans l'ordre le 30 janvier.

Vers le 15 février, nouvelle atteinte fébrile : un jeune médecin, alerté par cette courbe ondulante, émet quelque doute sur la nature typhoïdique de la maladie et conseille l'hospitalisation pour pouvoir confirmer ce qu'il entrevoit.

De fait M. T. arrive le 25 février au Val-de-Grâce, avec une pyrexie à 40°5, transpirant, courbattu, porteur d'une rate largement palpable. Les hémocultures sont négatives (normalement aérée et en CO₂). Le séro-diagnostic T. A. B. est négatif. Mais dès le premier jour l'intradermo-réaction à la mélitine est positive et le séro-diagnostic de WRIGHT pratiqué avec l'antigène abortus CRFO est positif à 1/2500 (il restera positif à ce taux jusqu'en avril). Un traitement de terramycine est immédiatement commencé. Au bout de cinq jours la température étant toujours à 40°, le professeur CROSNIER décide d'abandonner la terramycine au profit de la tifomycine. La fièvre cède en cinq jours à ce dernier traitement qui est cependant poursuivi pendant dix jours en tout.

Le traitement sera ensuite complété par du vaccin antimélitococcique à raison de deux injections par semaine pendant plus d'un mois. Les doses seront successivement de 1/20 de cm³, 1/10, 1/5, 1/4, 1/2, 3/4, 1 cm³ pour terminer par 1 cm³ 1/4 aux dernières injections.

Le malade réagit par plusieurs poussées thermiques à 40°.

Cliniquement guéri, il sort de l'hôpital début avril. Nous l'avons revu en mai ; il était en excellente santé.

Il est intéressant d'essayer de rechercher comment a pu être contaminée cette région du Niger.

Tanout, en effet, est un lieu très isolé. Zone pratiquement sahélienne, rochers, sables, épineux, une petite route vers Zinder.

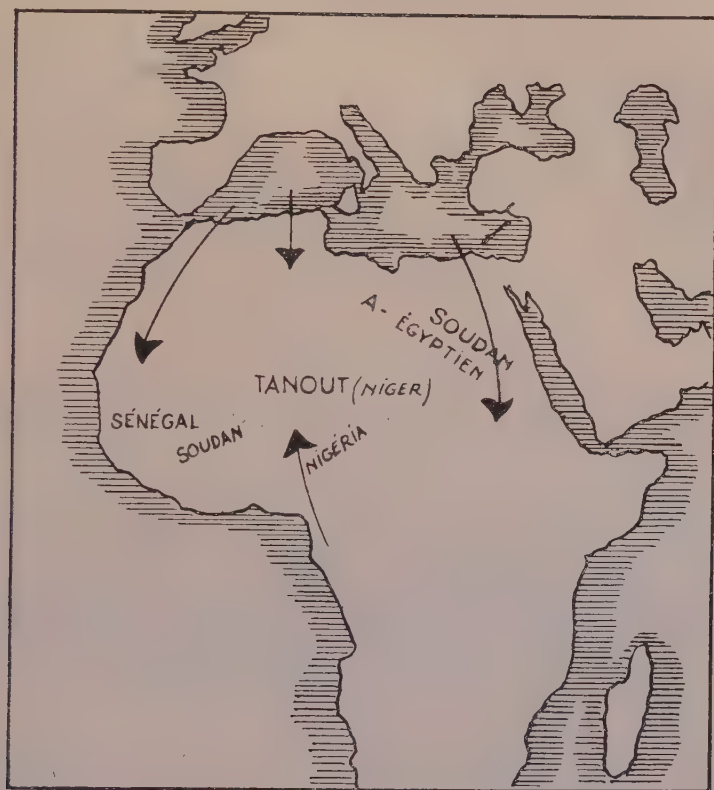
Vers l'est, zones immenses, souvent désertiques ; on est très loin du Soudan anglo-égyptien et des foyers de mélitococcie venus d'Égypte par la vallée du Nil.

A l'ouest, régions sahéliennes, régions soudanaises. Depuis quel-que temps, la fièvre de Malte a atteint la Mauritanie, le Sénégal et même le Soudan. D'un point de départ marocain, elle a suivi vraisemblablement, dans sa progression, la côte ouest de l'Afrique. Mais nous sommes encore loin des régions sahéliennes du Niger.

Au nord de Tanout, c'est le Sahara ; 500 km. de cailloux et de sable. Seuls les chameaux passent parfois et peuvent établir un contact avec le bassin méditerranéen.

De fait, malgré les ressemblances de pays qui feraient rattacher

le nord du Niger à une Afrique du Nord extrême (régions semi-désertiques, mêmes animaux — chameau en particulier — races humaines (Touareg) voisines et placées sous l'influence de l'Islam, etc...), il paraît plus simple pensons-nous, de rechercher une progression sud-nord de la brucellose.



VOIES DE PROPAGATION POSSIBLE
DE LA FIÈVRE de MALTE
AU NIGER

En effet, les liaisons du Niger français se font en grosse majorité avec la Nigéria. Il s'agissait donc de savoir tout d'abord si la fièvre de Malte était connue dans le nord de cette possession anglaise. Le chef des services médicaux de l'hôpital de Kano — la grande ville du nord de la Nigéria — a bien voulu nous donner les renseignements suivants.

Il se trouve que depuis plusieurs années, les trois provinces de

Kano, Katsina et Bornu formant la frontière avec les régions qui nous intéressent n'ont pas été touchées par la fièvre de Malte. Mais notre confrère anglais nous signale qu'en 1939, il eut à soigner deux malades à Kano, puis un autre à Gusau (province de Sokoto). Il s'agissait de Haoussas qui guérissent tous les trois. Le diagnostic fut chaque fois confirmé par le laboratoire. La fièvre de Malte est peut-être rare, mais elle existe incontestablement dans le nord de la Nigéria.

M. T... a bien voulu nous donner quelques renseignements sur les importants élevages de la région de Tanout.

L'effectif bovin se monte à 150.000 têtes ; l'effectif ovin à 300.000 têtes. L'effectif camelin est d'environ 50.000 têtes ; le chameau est le seul animal qui traverse le Sahara avec les nomades. Il peut d'ailleurs fort bien véhiculer la brucellose.

Les trois races caprines principales (environ 300.000 têtes) sont la race peule en déplacements continus, la race touarègue, apte à la transhumance et surtout la race dite chèvre rousse de Maradi ou de Sokoto, sédentaire. De fréquents échanges ont lieu avec la Nigéria. Ce sont surtout les Haoussas du sud du Niger et du nord de la Nigéria qui font l'élevage de cette chèvre rousse. M. T... a assisté à plusieurs avortements de cette chèvre rousse en juillet 1951, dans son troupeau personnel.

Enfin notre malade a manipulé, entre octobre 1950 et novembre 1951, plusieurs milliers de peaux de caprins.

Ces courtes notes n'ont d'autre but que d'attirer l'attention des médecins en service au Niger sur l'existence de la mélitococcie dans ces vastes régions. Elles permettront peut-être de reconnaître pour de la Brucellose ce qui aurait été trop facilement étiqueté Salmonellose ou Paludisme.

ACTION DE LA CORTISONE DANS L'ÉOSINOPHILIE TROPICALE ET DANS LES ÉOSINOPHILIES PARASITAIRES

Par ROBERT DESCHIENS et JEAN MAUZÉ (*)

Au cours d'une mission effectuée aux Antilles et, en particulier, à la Guadeloupe, pendant le premier trimestre de l'année 1952, nous avons recherché l'incidence d'un traitement par la cortisone sur :

— 10 cas d'éosinophilie tropicale pure,

(*) Séance du 12 novembre 1952.

— 2 cas témoins d'éosinophilie d'origine parasitaire (helminthiases) (*).

Le choix des Antilles répond à la répartition géographique de l'éosinophilie tropicale qui se révèle particulièrement fréquente en Amérique tropicale et en Extrême-Orient. L'éosinophilie tropicale est relativement rare en Afrique.

Les cas d'éosinophilie tropicale ont été définis pratiquement de la façon suivante :

— taux d'éosinophilie sanguine, supérieur à 30 o/o,

— absence de circonstances pathologiques éosinophilogènes et, en particulier, de parasites intestinaux, viscéraux et sanguins, après contrôle de chaque malade, pendant une période minima de 8 jours (examen du sang, examen des déjections et des excréments, examen radiologique, ponction viscérale éventuelle).

*
* *

Les malades prospectés ont été traités pendant 10 à 20 jours, avec des doses de 50 mg. à 100 mg., tous les 2 jours, et ont reçu, au total, de 500 mg. à 1 g. de cortisone.

L'action sur l'éosinophilie a été recherchée par la mise en évidence du taux des éosinophiles dans le sang et par la numération des éosinophiles du sang par mm³.

*
* *

Dans les cas observés et sous l'influence des doses précitées.

Le taux de l'éosinophilie sanguine et le nombre des éosinophiles par mm³ ont été abaissés de 30 à 76 o/o, par rapport au chiffre initial, chez les malades atteints d'éosinophilie tropicale.

Dans un cas (nous nous sommes limités à un cas, faute d'un approvisionnement suffisant), traité à deux reprises, à 15 jours d'intervalle et ayant reçu, au total, 1.500 mg. de cortisone, le taux des éosinophiles a été ramené à la normale.

Dans les infestations parasitaires évolutives, l'action de la cortisone, sur le taux des éosinophiles et sur leur nombre, par mm³ de sang, a été beaucoup moins régulier et ; il semble donc y avoir une différence notable de comportement vis-à-vis de la cortisone entre les deux types d'éosinophilie.

(*) Le nombre des cas témoins a été depuis porté à 12 du fait d'un nouvel approvisionnement de cortisone qui nous a été dévolu et qui est en cours d'utilisation à l'Institut Pasteur de Brazzaville.

EN CONCLUSION, l'éosinophilie tropicale, sans infestation parasitaire, apparaît comme sensible à la cortisone et plus facilement réductible que l'éosinophilie parasitaire en évolution.

Ces données offrent un intérêt sur le plan étiologique et sur le plan pratique. Elles répondent à la notion de l'existence, dans l'éosinophilie tropicale, d'insuffisances glandulaires multiples et, en particulier, d'insuffisance surrénale.

*Institut Pasteur
et Institut Pasteur de la Guadeloupe.*

MÉMOIRES

ACTION DE LA NÉOMYCINE SUR LE BACILLE DE WHITMORE

Par E. R. BRYGOO (*)

Malgré des travaux récents, et dernièrement, à Saigon même, ceux de CROS et DEMARCHI (1) démontrant l'action *in vitro* du chloramphénicol sur le bacille de WHITMORE, aucun médicament ne s'est réellement imposé dans le traitement de la mélioïdose ; aussi convient-il de poursuivre la recherche d'un agent thérapeutique doué d'une efficacité certaine. L'action de la Néomycine n'ayant, à notre connaissance, pas été recherchée sur *Mallomyces pseudomallei*, nous nous sommes proposé de l'étudier.

I. — *Essais in vitro.*

Techniques. — Les dosages ont été pratiqués en milieu liquide, l'antibiotique étant ajouté au milieu juste avant l'ensemencement, en quantité telle que les dilutions finales s'échelonnaient suivant une progression géométrique de 3 à 96 unités par ml. ; deux essais ont été faits pour chaque dilution. La Néomycine utilisée (**) titrait 192 unités par milligramme. L'ensemencement était pratiqué à partir d'une culture de 24 heures en bouillon ordinaire, à raison d'une goutte par tube, ce qui correspondait, d'après plusieurs numérations, à 6 ou 7 millions de germes pour 10 ml. de milieu.

(*) Séance du 8 octobre 1952.

(**) Lot Dp 21-17, mis aimablement à notre disposition par les établissements Specia, que nous remercions.

Les portoirs étaient placés 24 heures à 37°; puis, pendant le reste de l'observation, maintenus à la température du laboratoire, c'est-à-dire entre 25° et 30°. Les lectures pour apprécier la bactériostase étaient faites après 1, 2, 3 et 6 jours. La présence d'un trouble même léger, dans un seul des deux tubes d'une dilution la faisait considérer comme impropre à assurer la bactériostase dans les délais de l'observation. Le 6^e jour, pour rechercher des cultures secondaires éventuelles, nous procédions à des repiquages à partir des tubes contenant les dilutions les plus élevées d'antibiotique pour lesquelles la bactériostase s'était maintenue.

Le milieu utilisé pour les dosages était simplement de l'eau peptonée à 1 o/o; milieu dans lequel le bacille de WHITMORE donne en 24 heures un trouble homogène important.

Les 29 souches de *M. pseudo-mallei* pour lesquelles l'action de la Néomycine a été titrée ont été isolées à l'Institut Pasteur de Saïgon de 20 cas de mélioïdose humaine.

RÉSULTATS

1° *Pouvoir bactéricide*. — Pour 20 souches, 2 dosages successifs donnaient des taux bactéricides identiques ou une différence ne dépassant pas un degré de l'échelle des dilutions. Pour les 9 autres, la différence étant plus importante, nous avons procédé à de nouveaux titrages qui tantôt confirmèrent l'un des dosages antérieurs, tantôt donnèrent un résultat intermédiaire. Exemple : la souche 8, au cours de la première épreuve, ne fut inhibée que par 48 u./ml., mais la seconde épreuve la montre sensible à 12 u./ml. Deux épreuves ultérieures confirmèrent ce deuxième résultat.

TABLEAU I.

Taux bactéricide u./ml.	6	9	12	14	16	18	21	23	24	28	30	36
Nombre de souches sensibles (sur 29).	1	2	3	2	1	7	2	1	5	2	1	2

Dans ce tableau, pour chaque souche, le taux bactéricide a été calculé en faisant la moyenne des différents taux observés au cours des dosages successifs.

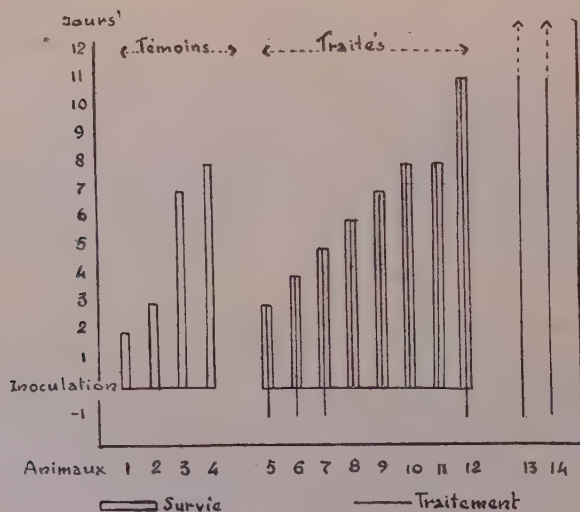
2° *Pouvoir bactériostatique*. — Sur 73 dosages pratiqués, 49 fois (2/3 des cas) la croissance a été inhibée pendant un minimum de 24 heures par une concentration de Néomycine égale ou inférieure à 6 u./ml. 21 fois par 12 u./ml. et ce n'est que pour 3 dosages qu'il fallut 24 u./ml. pour obtenir un effet bactériostatique de 24 heures.

II. — *Essais in vivo.*

Nous possédons les renseignements suivants sur la toxicité de la Néomycine et les doses thérapeutiques utilisées : selon WASKMANN (5) la dose maximum pour les souris de 20 g, par voie sous-cutanée, varie de 750 à 1.500 unités. LONG (4) indique 450 mg./kg, par voie sous-cutanée, comme dose léthale 50 o/o chez la souris. mais signale que 30 à 60 mg./kg. déterminent, en 10 jours, chez le rat blanc, des altérations rénales. LEVADITI et CHAIGNEAU-ERHARD (3) observent des phénomènes d'intolérance chez la souris avec des doses de 1.000 γ /20 g., ils citent STREEKEN et collaborateurs qui, chez le cobaye, utilisent 5.000 unités par jour. KADISON (2) enfin, admet que 1.000 u./kg. donnent chez l'homme un taux de 2,5 à 20 u./ml. de sang pendant les 4 premières heures.

Pour nos essais *in vivo*, nous avons choisi la souche n° 20°. Cette souche ne présentait aucun caractère particulier, tant au point de vue de sa virulence qu'au point de vue de sa résistance *in vitro* à la Néomycine. Isolée chez un malade avant tout traitement par les antibiotiques, elle n'avait jamais été mise en contact *in vitro* avec ceux-ci. Titrée à 4 reprises, une bactériostase de 24 heures avait chaque fois été obtenue avec une concentration de 6 u./ml., mais le taux nécessaire pour obtenir un effet bactéricide (moyenne des concentrations-limites lors des 4 dosages) était de 18 u./ml., c'est-à-dire un taux moyen pour le lot de souches étudiées *in vitro*.

Schéma "1"



A. Dans une première expérience (schéma 1), 8 cobayes de 200 g. reçurent, matin et soir par voie sous-cutanée 2 mg. 5 de Néomycine, c'est-à-dire 480 unités (dose journalière de 25 mg./kg., c'est-à-dire 4.800 u./kg.).

Pour la moitié de ces animaux, le traitement fut commencé 24 heures avant l'inoculation de bacilles de WHITMORE. Pour les 4 autres, il fut commencé au moment de l'inoculation. Vingt-quatre heures après celle-ci, 4 de nos cobayes ont eu leur dose journalière d'antibiotique doublée (10 mg., c'est-à dire 1.920 u.).

Deux cobayes neufs, témoins-Néomycine, reçurent uniquement la dose maximum d'antibiotique utilisée. Ils ne présentèrent aucun symptôme suspect.

L'inoculation d'épreuve comporta un demi-ml. d'une dilution au 1/1.000 d'une culture de 24 heures (50.000 germes) injecté par voie sous-cutanée. Les 4 animaux témoins-virulence moururent les 2^e, 3^e, 7^e et 8^e jour. Les constatations des autopsies sont consignées dans le tableau II.

TABLEAU II

Animaux			Néomycine		Lésions macroscopiques					Sang du cœur	
N°	Rôle	Survie	Par jour	Total	Abcès local	Ganglions	Micro-abcès		Epanch. pleural	Whitm.	Autre
							Rate	Pan-mon			
1	↑	2			+	+	+			o	o
2	↑	3			+	+	+			+	o
3	↑	7			+	+	+	+	+	+	o
4	↓	8			+	+	+	+	+	+	o
5	↑	3	1.920 (1)	6.240	o	+	+		+	+	o
6	↑	4	960	4.800	o	+	+	+	+	+	o
7	↑	5	1.920	10 080	o	+	+	+		+	+
8	↑	6	960	5 760	+	+	+	+		+	o
9	↑	7	1.920	12.000	+	+	o	+	+	+	o
10	↑	8	1.920	13.920	+	+	o	+		+	o
11	↑	8	960	8.160	+	+	o	+	+	+	o
12	↓	11	960	9.600	+	+	o			+	+

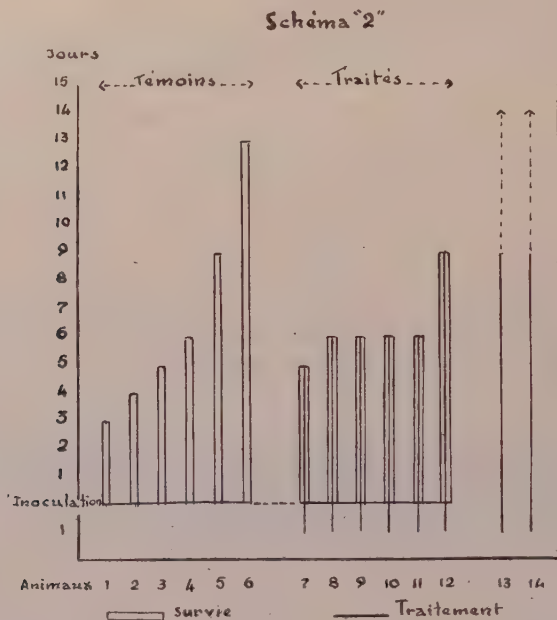
(1) Unités.

Sept sur 8 des animaux traités sont morts dans les mêmes délais que les témoins. Un seul leur survécut 3 jours ; mis en traitement la veille

de l'inoculation, il ne reçut pendant toute la durée de l'évolution de la maladie que 960 unités par jour.

Cette expérience ne permet de conclure qu'à l'inefficacité *in vivo* de la Néomycine aux doses employées et dans les conditions données.

B. — Après cet échec, une seconde expérience fut entreprise (schéma 2), en augmentant les doses de Néomycine et en diminuant le nombre des germes inoculés.



Six cobayes ont reçu matin et soir 13 mg. de Néomycine par voie sous-cutanée, soit une dose journalière de 130 mg./kg. (25.000 u./kg.). Pour tous les animaux les injections d'antibiotique ont commencé 24 heures avant l'inoculation d'épreuve. Celle-ci comporta 8.000 germes.

Les 2 animaux témoins-Néomycine ne présentèrent aucun symptôme suspect. Des 6 animaux témoins-virulence, 5 sont morts entre le 3^e et le 9^e jour, le 6^e survécut 13 jours. Les résultats des autopsies et des cultures sont consignés dans le tableau III. Des 6 animaux traités 1 est mort en 5 jours, 4 sont morts en 6 jours. 1 est mort en 9 jours. Tous les animaux traités présentaient des lésions de mélioïdose. Chez tous, la culture du sang du cœur était positive pour le bacille de WHITMORE. La Néomycine, dans les conditions de l'expérience, a donc été incapable d'entraver la multiplication et l'action pathogène du germe.

Pour cette deuxième expérience, on peut se demander si l'évolution de la maladie expérimentale ne s'est pas trouvée aggravée par un certain degré d'intoxication par le médicament accumulé (4 cobayes mourant le 6^e jour). Contre cette hypothèse s'inscrit cependant le fait que les deux témoins-Néomycine n'ont présenté aucun signe suspect.

TABLEAU III

Animaux			Néomycine		Lésions macroscopiques					Sang du cœur	
N°	Rôle	Survie	Par jour	Total	Abcès local	Ganglions	Micro-abcès		Epanch. pleural	Whitm.	Autre
							Rate	Poumon			
1	↑	3			+	+	+	+		o	o
2	..	4			+	+	+	+	+	+	+
3	..	5			+	+	+	+	+	+	+
4	..	6			+	+	+	+	+	+	o
5	..	9			+	+	o	+		+	o
6	↓	13			+	+	o	+		+	o
7	↑	5	5.000 (1)	30.000	+	+	+	+		+	+
8	..	6	»	35.000	+	+	o	+		+	o
9	..	6	»	35.000	+	+	o	+		+	o
10	Traité	6	»	35.000	+	+	o	+		+	o
11	..	6	»	37.500	+	+	+	+	+	+	o
12	↓	9	»	50.000	o	o	o	+		+	o

(1) Unités.

CONCLUSIONS

La Néomycine, *in vitro*, inhibe pendant 24 heures au moins, au taux de 6 u./ml. les deux tiers des souches de *Malleomyces pseudomallei*. Aucune souche ne résiste à 48 u./ml. *In vivo*, ce médicament, utilisé à la dose de 25.000 u./kg., est incapable d'enrayer ou de retarder l'évolution de la mélioiidose expérimentale du cobaye.

Institut Pasteur de Saigon.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CROS et DEMARCHI. — *An. I. P.*, 1950, 79, 217-221.
- (2) KADISON (E. R.) et col. — *J. A. M. A.*, 1951, 145, 1307-1313.
- (3) LEVADITI (C.) et CHAIGNEAU-ERHARD. — *An. I. P.*, 1951, 81, 318-320.
- (4) LONG (P. H.) et col. — *An. I. P.*, 1950, 79, 726-736.
- (5) WASKMAN (S.). — *Brit. Med. Jl.* 1950, 595.

INTÉRÊT DE LA FICHE RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE DE SANDOR DANS LE DIAGNOSTIC, LE PRONOSTIC ET LE CONTRÔLE THÉRAPEUTIQUE DU KALA-AZAR INFANTILE

Par ROBERT VARGUES et ANDRÉ RAFFI (*)

Depuis longtemps, on sait que la leishmaniose infantile s'accompagne de modifications profondes de l'équilibre protidique du sérum. Les très nombreuses réactions de floculation, réactions qui reposent toutes sur le principe de précipitation des euglobulines par raréfaction des électrolytes, mettent en évidence ces modifications. Il en est de même des réactions de gélification type GATÉ PAPACOSTAS. Cependant toutes ces réactions sont purement qualitatives et laissent incertaine la nature du trouble protidique.

La méthode de TISELIUS a apporté des précisions très importantes en montrant que le trouble sérique porte principalement sur les γ -globulines qui sont considérablement augmentées dans cette affection. De plus, l'électrophorèse pratiquée à pH 8,5 a permis de mettre en évidence dans le sérum des malades atteints de kala-azar une γ -globuline spéciale, particulièrement lente, qui n'existe pas chez les sujets normaux (COOPER, REIN et BEARD) (1). La précision de la méthode électrophorétique a entraîné l'idée que cette technique devait être utilisée pour l'étude de l'effet du traitement dans les cas de kala-azar. Mais il est bien évident que la réalisation d'un tel examen rencontre de sérieuses difficultés : d'une part un appareillage coûteux et délicat, d'autre part une quantité de sérum souvent difficile à recueillir chez un petit malade.

L'électrophorèse sur papier ne présente pas ces inconvénients ; mais ce que cette technique gagne en facilité est perdu en précision.

Or les réactions rappelées plus haut montrent que le trouble sérique porte surtout sur la fraction la moins soluble des différentes globulines, c'est-à-dire sur les euglobulines sériques. Grâce à SANDOR, nous possédons une méthode qui explore ce système euglobulinique (2). Nous allons montrer tout l'intérêt du test de SANDOR, appelé fiche réticulo-endothéliale, dans le kala-azar infantile.

Technique de la réaction.

Nous employons une technique simple pour réaliser la fiche réticulo-endothéliale (3).

(*) Séance du 12 novembre 1952.

Ce qu'il faut :

- 1° 0,9 cm³ de sérum ;
- 2° Tampon phosphate de pH 7,6 :
 Phosphate monopotassique à 136 g. 0/00 4 cm³
 Soude normale 3,7 cm³
 Eau distillée 600 cm³
- 3° Acide chlorhydrique N/20 ;
- 4° Tubes à hémolyse ;
- 5° Jeu de pipettes graduées ;
- 6° Un néphélomètre (nous utilisons l'appareil de VERNES) ;
- 7° Un appareil de mesure du pH.

La réaction.

Elle se fait selon le tableau suivant :

Número des tubes . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tampon phosphate (en cm ³) . . .	2	2	2	2	2	2	2	2	2
HCl N/20 (en cm ³) . . .	0	0,05	0,10	0,15	0,20	0,22	0,25	0,27	0,30
Sérum (en cm ³) . . .	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

On agite le contenu de chaque tube, puis on laisse au repos pendant une demi-heure. On mesure alors la densité optique et le pH de chaque tube.

Sur un graphique, on porte la première valeur en ordonnée (degrés VERNES), la deuxième en abscisse (pH). Les points expérimentaux sont réunis par une courbe qui présente un aspect en cloche.

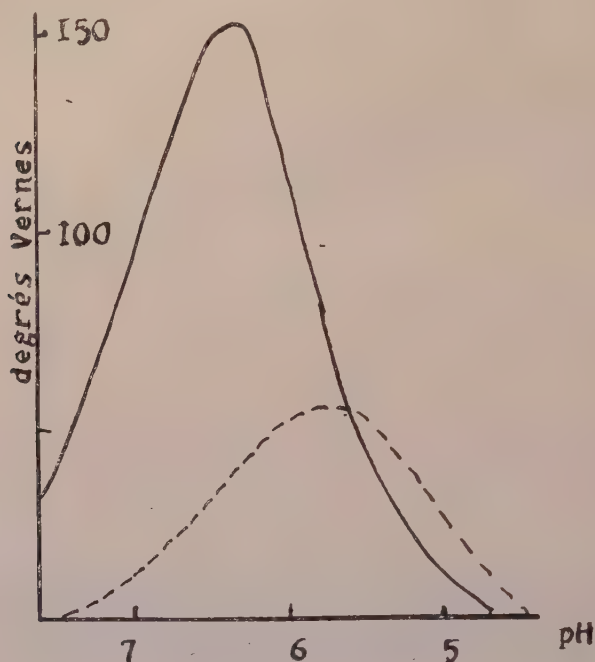
Fiche réticulo-endothéliale typique du kala-azar.

La fiche d'un sérum de kala-azar a un aspect bien caractéristique. Notons quelques-uns de nos résultats en les comparant à la fiche des sérums de sujets sains.

Valeurs des pH.	7,6	7,2	6,9	6,6	6,3	6,0	5,8	5,5	5,0
Sérum normal.	4	7	13	25	40	55	58	50	20
Sérums de kala-azar :									
n° 1 . . .	116	170	213	262	204	152	83	30	8
n° 2 . . .	82	133	154	218	215	160	88	32	4
n° 3 . . .	51	76	103	127	122	92	70	40	11
n° 4 . . .	32	52	74	113	138	125	99	58	17

(les densités optiques sont exprimées en degrés VERNES).

La courbe typique comparée à celle d'un sérum de sujet sain présente par conséquent l'allure suivante :



Fiche réticulo-endothéliale d'un sérum de kala-azar
(en pointillé, fiche de référence normale).

Analyse des résultats.

Les fiches réalisées selon notre technique s'interprètent facilement comme une courbe cumulative de la précipitation des différentes éuglobulines. A mesure que le pH s'abaisse précipitent successivement les éuglobulines de point isoélectrique de plus en plus bas. Le début de la courbe correspond aux γ -éuglobulines, puis précipitent les β -éuglobulines et enfin les α -éuglobulines.

En décomposant les courbes obtenues avec les sérums de malades atteints de kala-azar, on fait différentes constatations :

1° Le point de départ de la courbe, à pH 7,6, a une valeur ordonnée très grande. Le protéide qui précipite dans ces conditions est une globuline anormale. Cette éuglobuline correspond à l'Euglobuline I₁ de SANDOR (4), et à la γ -globuline lente signalée par les auteurs américains : en effet, son point isoélectrique est très élevé et ne peut correspondre à celui des γ -éuglobulines normales qui sont solubles à pH 7,6.

2° Le sommet de la courbe correspond à un pH voisin de 6,5 (au lieu

du pH 5,8 des sérums normaux), ce qui traduit une « alcalinisation » marquée de la fiche, c'est-à-dire une forte prédominance des euglobulines de pH élevé (γ -globulines). De plus l'ordonnée du point qui indique le sommet de la courbe est élevée, et signe l'augmentation globale des euglobulines.

3° Au-dessous de pH 5,5, la courbe est généralement située au-dessous de la courbe de référence normale, ce qui traduit une diminution relative des α euglobulines.

Différenciation de la fiche des sérums de kala-azar et des autres fiches déviées en zone alcaline.

Telle qu'elle se présente, la fiche réticulo-endothéliale du kala-azar est typique. Cependant de nombreuses maladies donnent des fiches d'aspect comparable (présence de l'euglobuline I₁, déplacement de la courbe vers la région alcaline du graphique, diminution des α -euglobulines).

Il est cependant facile de différencier ces autres fiches de celles du kala-azar. En effet, les cirrhoses hépatiques, les endocardites bactériennes, les insuffisances cardiaques fournissent des courbes dans lesquelles les modifications quantitatives sont bien moins marquées que dans le kala-azar. La confusion ne peut avoir lieu. Par contre, le paludisme peut donner, dans quelques cas, des courbes assez voisines de l'aspect de celles du kala-azar ; même dans ce cas la différenciation est aisée : alors que la fiche des paludéens varie d'un jour à l'autre selon que le malade est en apyrexie ou en période fébrile, les fiches du kala-azar restent stables quand on répète les examens en dehors de tout traitement (*).

La fiche réticulo-endothéliale dans le diagnostic du kala-azar.

L'observation suivante montre que la fiche réticulo-endothéliale peut se révéler très utile dans l'établissement du diagnostic du kala-azar :

M. MOHAMED, 5 ans, enfant indigène de sexe masculin, est entré dans le service le 5 juillet 1952 pour hépato-splénomégalie.

La date exacte du début de la maladie ne peut être déterminée. L'interrogatoire, difficile, des parents nous apprend qu'une masse tumorale s'est développée progressivement dans l'hypocondre gauche depuis au moins un an et peut-être davantage. On ne peut avoir de précision sur

(*) Le docteur J. CECCALDI, directeur de l'Institut Pasteur de Brazzaville, nous ayant adressé très récemment des sérums de sujets atteints de maladie du sommeil, nous pouvons ajouter que la fiche réticulo-endothéliale des sommeilleux semble très voisine de celle des malades atteints de kala-azar.

la courbe thermique. Par ailleurs l'enfant est né à Gouraya, mais vit depuis quelque temps à Castiglione.

A l'examen, il s'agit d'un enfant en bon état général, présentant essentiellement une splénomégalie énorme, atteignant la fosse iliaque gauche et s'étendant en largeur jusqu'au bord externe du grand droit du côté gauche. Cette rate est dure, ses bords sont lisses et réguliers. On ne note pas à la palpation de déformations tumorales.

Le foie, de consistance normale, est indolore; son bord inférieur atteint l'ombilic; il remonte jusqu'au cinquième espace intercostal; il atteint en largeur la masse splénique.

Il existe une circulation collatérale sur la paroi abdominale, mais plusieurs ponctions exploratrices n'ont jamais mis en évidence de liquide dans la cavité péritonéale.

Par ailleurs, l'examen clinique n'apporte rien. En particulier, on ne note pas de ganglions hypertrophiés au niveau des aînes lymphatiques périphériques. Le Casoni est négatif.

Ainsi donc, à l'entrée du malade, on se trouvait en présence d'une hépato-splénomégalie isolée, dans laquelle la rate était vraiment monstrueuse.

La cuti-réaction est négative, le télé-thorax normal.

Les différentes formules et numérations pratiquées ont montré : une anémie aux environs de 3.600.000 globules rouges, une leucopénie discrète à 5 600 globules blancs avec perturbation notable de l'équilibre leucocytaire.

Plusieurs épreuves de splénocontraction ont été faites à l'adrénaline puis à l'acécholine. Elles ont montré que la rate était contractile, mais les recherches d'hématozoaires pratiquées conjointement ont toujours été négatives.

L'exploration hépatique est sensiblement normale.

Avant tout traitement, l'enfant est mis en observation pendant quelques jours. La température est prise toutes les 3 heures : elle oscille entre 36°8 et 37°8.

Après avoir éliminé les rates tumorales, les maladies du sang, le syndrome de Banti, on se trouve essentiellement en présence de deux diagnostics : paludisme et kala-azar. Contre le kala-azar, venait s'inscrire l'excellent état général de l'enfant, l'absence de température et d'anémie importante, le manque de leucopénie avec monocytose. Nous avons hésité à pratiquer systématiquement une ponction de la rate. L'hypothèse de « rate algérienne » a donc été retenue, d'autant qu'à Gouraya et à Castiglione le paludisme est fréquent.

L'enfant est mis alors à un traitement à base de quinine à la dose de 0 g. 20 par jour, associé à un régime hyperprotidique et pauvre en graisses. Sous l'influence de cette thérapeutique, l'état général demeure stationnaire et le volume de la rate reste inchangé,

Après trois semaines d'hospitalisation, le 25 juillet, on pratique chez cet enfant un test de SANDOR, méthode que nous commençons à appliquer systématiquement à tous les enfants du service qui présentaient une splénomégalie. Les résultats de l'examen sont les suivants :

Densité optique.	82	133	154	218	215	160	88	32	4.
Valeur des pH.	7,6	7,2	6,9	6,6	6,3	6,0	5,8	5,5	5,0

Ils témoignent de l'augmentation considérable des γ -euglobulines et de la présence d'une grande quantité d'Euglobuline I₁.

A partir de ce moment, nous avons un argument sérieux pour essayer de mettre en évidence les corps de LEISHMAN. Le 31 juillet on pratique une ponction de la rate. Elle ne met en évidence aucun parasite. Le 5 août une nouvelle fiche est faite et donne les mêmes résultats que la première. Ceci nous incite à continuer la recherche du parasite. Le 7 août une ponction de la moelle est enfin positive; elle montre la présence de parasites très rares, mais indiscutables.

Le traitement au glucantime est alors entrepris. Quinze jours après le début du traitement les corps de LEISHMAN avaient disparu de la moelle.

Une telle observation a une valeur démonstrative. On sait en effet combien il est parfois difficile de faire la preuve microscopique du kala-azar. Nous pensons que l'étude du système euglobulinique apporte un argument de poids en faveur du kala-azar, et doit inciter à poursuivre la recherche du parasite.

La fiche réticulo-endothéliale dans le pronostic du kala-azar.

Il est rare de constater la mort dans les cas de kala-azar. En effet, la maladie évolue lentement avec des symptômes qui imposent aux familles même peu éduquées l'hospitalisation. De plus, l'arsenal thérapeutique est riche et efficace. Aussi dans la très grande majorité, les petits malades guérissent de leur maladie.

Cependant nous avons observé un cas mortel.

Il s'agit d'un enfant de 3 ans, originaire du Djurjura (Timzert) adressé au service d'O.R.L. pour noma. L'histoire de la maladie n'est pas connue. A l'examen, on est en présence d'un enfant cachectique (poids : 7 kg.), prostré, d'une pâleur intense. Les téguments sont déshydratés et montrent des excoriations multiples à tous les points où les os saillent. Le ventre est volumineux, sans hépatomégalie, mais avec une splénomégalie importante, la rate descendant largement dans la fosse iliaque gauche. La température oscille entre 37° et 38° (avec un clocher à 40°).

La formule et la numération sanguine indiquent 1.550.000 globules rouges et 3.400 globules blancs, avec 45 lymphocytes, 50 polynucléaires neutrophiles et 5 monocytes. Dans les selles on décèle la présence d'ascaris.

On pratique une ponction médullaire. Elle met en évidence des leishmanies.

Il s'agit donc d'un kala-azar devant évoluer depuis longtemps, accompagné d'un noma.

La thérapeutique associe les diamidines, les transfusions sanguines, les antibiotiques (auréomycine et terramycine) et les vitamines (C, K et complexe B).

Mais chaque jour l'état s'aggrave, et l'enfant meurt deux semaines après son entrée à l'hôpital.

Devant l'état lamentable de ce jeune enfant, nous n'avons pas prélevé dans les veines le sang nécessaire à l'établissement d'une fiche réticulo-endothéliale complète, mais seulement quelques gouttes de sang au niveau du doigt afin d'avoir assez de sérum (0 cm³ 1) pour faire la recherche de l'Euglobuline I₁ (premier tube de réaction). Le résultat de cet examen fut négatif : aucun protéide ne précipitait à pH 7,6.

Nous pensons que dans ce kala-azar compliqué de noma, le système réticulo-endothélial ne répondait plus. Nous admettons en effet, avec SANDOR (4), que l'Euglobuline I₁ est un témoin de l'inflammation macrophagique. Devant le résultat de l'analyse, nous avons porté un pronostic de gravité qui s'est trouvé vérifié par l'évolution fatale.

*La fiche réticulo-endothéliale dans le contrôle
de la thérapeutique du kala-azar.*

L'observation suivante servira d'exemple pour l'évolution de la fiche réticulo-endothéliale au cours du traitement.

C'est un enfant de 9 ans, originaire du Djurjura (Tazerout) qui entre dans le service le 13 mai 1952.

Le début de la maladie remonte à mai 1951, époque à laquelle l'enfant est hospitalisé pour splénomégalie et fièvre. Aucun diagnostic n'est alors porté. En mai 1952, nouvelle hospitalisation pour fièvre oscillante, splénomégalie, anémie et épistaxis répétés. Le kala-azar est soupçonné et l'enfant est adressé à l'hôpital de Mustapha (Alger).

A l'examen, l'état général est relativement bon, bien que le malade soit amaigri et pâle. La fièvre est moins importante que dans les semaines précédentes, elle oscille entre 37° et 38°.

Les signes d'examen se résument à une augmentation de volume de l'abdomen avec hépatomégalie et splénomégalie : la rate déborde de 11 cm. le rebord costal.

Les examens de laboratoire montrent : une anémie à 3.300.000 globules rouges. 7.600 globules blancs. Différents examens pratiqués sont négatifs (recherches de parasites dans les selles, le sang et la moelle osseuse).

On décide, après traitement antithromorragique préventif, de faire une ponction de la rate. Le 7 juin, elle indique la présence de corps de LEISHMAN, rares, intracellulaires pour la plupart.

Le traitement consiste en glucantime (2 g. 10 du 11 juin au 24 juin) et en extraits hépatiques. Sous l'effet de ce traitement, la

fièvre diminue lentement ; pendant tout le mois de juillet elle oscil-
lera entre 37° et $37^{\circ} 7$. L'état général s'améliore. La rate diminue
de volume. L'anémie régresse.

La ponction de rate est négative le 11 juillet.

A la fin du mois d'août, l'état général est bon, l'apyrexie complète.
La rate ne dépasse plus que de 2 cm. le rebord du costal.

Chez ce malade de 9 ans, il nous a été possible de suivre régu-
lièrement, toutes les semaines, l'évolution de la fiche réticulo-endo-
théliale.

Valeurs des pH	7,6	7,2	6,9	6,6	6,3	6,0	5,8	5,5	5,0
16 juin. . .	132	165	218	<u>260</u>	172	140	75	40	10
20 juin. . .	97	142	187	<u>245</u>	225	221	202	72	12
27 juin. . .	85	121	147	191	<u>215</u>	203	107	62	10
4 juillet . . .	85	95	148	182	<u>190</u>	172	87	68	10
11 juillet . .	34	65	102	147	<u>158</u>	137	67	30	10
18 juillet . .	26	49	81	140	<u>149</u>	138	60	35	10
25 juillet . .	18	34	57	82	125	<u>128</u>	98	40	8
2 août. . . .	18	35	58	86	107	<u>110</u>	72	40	7
8 août. . . .	17	36	52	87	106	<u>106</u>	83	50	8
20 août. . . .	16	23	52	75	91	<u>96</u>	66	30	10
9 septembre .	8	16	25	40	75	<u>90</u>	66	32	10
1 ^{er} octobre . .	6	12	23	41	60	<u>70</u>	65	42	10

(le sommet de la courbe est souligné pour chaque examen).

Par conséquent, en 4 mois, la fiche revient à la normale : cette
évolution se fait très régulièrement : on constate une diminution
constante du taux de l'Euglobuline I₁, un abaissement régulier du
total des euglobulines sériques, et un déplacement lent de la courbe
vers la région acide.

Signification biologique de la fiche réticulo-endothéliale dans le kala-azar.

Il apparaît que la fiche réticulo-endothéliale est un reflet exact
des perturbations du système globulinique dans les sérums des sujets
atteints de kala-azar. En effet, les modifications de la fiche tra-
duisent l'état du malade et jugent de l'action de la thérapeutique.
Cette technique se révèle très utile, et vue son extrême simpli-
cité, son emploi s'impose dans cette maladie, comme dans de nom-
breuses autres affections d'ailleurs.

Mais l'intérêt de cette étude n'est pas seulement d'ordre pratique.
En effet, SANDOR a donné une signification biologique aux modifica-
tions de la fiche réticulo-endothéliale.

La fiche réticulo-endothéliale. type kala-azar, correspond à ce que SANDOR appelle « Fiche de type hyperplasique » (2). Or cette hyperplasie réticulo-endothéliale est évidente dans le kala-azar : cliniquement elle se traduit par l'hypertrophie des organes riches en cellules réticulo-endothéliales, de la rate et du foie en particulier. L'examen hématologique confirme cette hyperplasie en montrant une augmentation des éléments de la lignée monocyttaire. Enfin, on sait que les leishmanies se trouvent à l'intérieur des macrophages, et que le système macrophagique est fortement hyperplasié.

En somme, le kala-azar détermine une inflammation diffuse de type macrophagique. Cette réaction macrophagique trouve son expression chimique dans la présence de l'Euglobuline I₁. SANDOR considère que ce protéide anormal n'est autre que le protoplasme désagrégré des macrophages.

*Travail de la Clinique Médicale Infantile (Prof. SARROUY)
et du laboratoire de Bactériologie (Prof. FABIANI)
de la Faculté de Médecine d'Alger.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) COOPER, REIN et BEARD. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, n° 2, 179.
- (2) SANDOR (G.) et WEILL-FAGE (J. C.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, 79, 130.
- (3) VARGUES (R.). — *Algérie Médicale*, 1952 février.
- (4) SANDOR (G.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, 433, 1483.

RÉSISTANCE A LA PALUDRINE AU COURS DE LA PROPHYLAXIE COLLECTIVE DU PALUDISME HYPERENDÉMIQUE A *PL. FALCIPARUM* EN INDOCHINE

Par JEAN CANET (*)

Dans une série des notes précédemment publiées (1 à 6) nous avons exposé en détail les résultats obtenus parmi les collectivités ouvrières cochinchinoises, au double point de vue curatif et préventif, à l'aide de la Nivaquine et de la Paludrine. De ces différentes recherches, poursuivies de 1947 à 1950 en milieu d'hyperendémie palustre, il ressortait que ces deux produits étaient l'un et l'autre de puissants schizonticides, très maniables et peu toxiques aux doses

(*) Séance du 8 octobre 1952.

usuelles, mais que néanmoins la Nivaquine possédait une efficacité nettement supérieure à celle de la Paludrine à l'égard du *Plasmodium falciparum* et plus encore du *Plasmodium vivax*.

Nous avons donc été amené à donner la préférence à la Nivaquine dans la pratique courante, pour le traitement curatif du paludisme aigu et surtout pour la prévention collective de cette affection parmi la population vietnamienne des grandes plantations d'hévéas.

Il restait toutefois à vérifier le comportement *dans le temps* de ces nouveaux antipaludiques de synthèse : alors que la Nivaquine conservait toute son efficacité chez des individus traités sans interruption depuis 15 à 20 mois, il semblait ne pas en être ainsi en ce qui concerne la Paludrine.

A cet égard, dès 1949, deux ordres de faits retenaient notre attention :

a) d'une part, en effet, quelques auteurs (7 à 10) avaient déjà constaté, de 1946 à 1949, en Afrique et en Europe Méridionale, des résultats équivoques, laissant supposer que la Paludrine cessait d'être active dans certaines conditions, autrement dit qu'on pouvait se trouver en présence d'une véritable *biguanido-résistance* ;

b) d'autre part, des recherches de laboratoire complétant les données précédentes révélaient d'importantes différences dans le degré d'efficacité de la Paludrine selon la durée sur certaines espèces de plasmodium : c'est ainsi que la résistance acquise à ce produit fut expérimentalement mise en évidence pour *Pl. gallinaceum* chez la poule, *Pl. lophuræ* chez le canard, *Pl. cynomolgi* chez le singe, *Pl. vivax* et *Pl. falciparum* chez l'homme (11 à 20).

Par la suite, plusieurs publications confirmèrent ces travaux pour des groupes humains faisant l'objet d'une prophylaxie permanente par la Paludrine.

Dès 1949, J. GAUD, J. SCHNEIDER et D. MÉCHALI (21), en conclusion de leurs essais de chimioprophylaxie comparée par Paludrine et Nivaquine au Maroc, estiment « qu'il se développe à la longue chez les sujets traités par le Chloriguane une résistance à l'action du médicament », ce qui demandait cependant à être confirmé par de nouvelles investigations.

En janvier 1950, EDESON et FIELD (22) signalaient en Malaisie l'échec du Proguanil sur des accès aigus à *Pl. falciparum* chez des sujets soumis depuis deux ans à un traitement préventif par ce même synthétique.

Enfin, en décembre 1950, en Indonésie, le remarquable travail de VAN GOOR, LODENS et ALLIER-GOMEZ (23) établissait d'une façon indéniable, par l'épreuve des « tests d'inoculation », que la Paludrine ne convenait pas pour une prophylaxie clinique du paludisme prolongée au delà d'un certain temps : d'après ces auteurs, au début du traitement, ce médicament se montre très efficace, mais après

5 à 7 mois, on assiste à une reprise graduelle de l'infection sanguine puis à une recrudescence rapide du paludisme aigu. Bien plus, on constate une véritable résistance au produit, qui ne cède pas à une dose de 300 mg. par jour pour le *Pl. falciparum* et de 600 mg. pour le *Pl. malariae*. Par contre, le parasite, dans les mêmes conditions, ne semble pas devenir résistant à la Nivaquine.

Nos propres essais furent entrepris en Cochinchine au mois d'août 1949 : à cette époque, la biguanido-résistance tardive n'était donc pas un fait inconnu. Il nous paraissait néanmoins utile de la vérifier chez l'homme en Indochine, sur une grande échelle et de chercher quelle pouvait être l'influence des conjonctures locales sur ce phénomène, dont l'importance est primordiale dans un pays d'hyperendémie malarienne, où la chimioprophylaxie collective constitue provisoirement la base essentielle de la lutte contre le paludisme.

Terminés au mois de février 1951, ces essais, pour des raisons indépendantes de notre volonté, n'ont pu être publiés avant ce jour : ce retard offre toutefois à nos yeux le réel avantage de nous permettre d'utiliser comme arguments supplémentaires, ainsi qu'on le verra plus loin, les résultats de plusieurs traitements collectifs par la Nivaquine commencés au cours du premier semestre 1949 et encore actuellement poursuivis sans interruption, autrement dit dépassant, en juin 1952, une durée totale de 36 à 40 mois.

I. — MILIEU ET CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION

Nous n'insisterons pas sur le milieu humain dans lequel ont été effectuées ces nouvelles recherches, puisqu'il a été décrit à maintes reprises à l'occasion de nos précédentes communications sur l'efficacité des antipaludiques de synthèse : nous rappellerons seulement qu'il est constitué par la population vietnamienne des grandes plantations d'hévéas établies aux environs immédiats de Houquan, c'est-à-dire au cœur de la région des terres rouges du Nord de la Cochinchine, bien connue pour son hyperendémie palustre permanente.

L'expérimentation a porté sur 6 villages de plantation, dont 3 témoins, habités par 2.200 personnes y compris les enfants.

Pour trois d'entre eux : Xaco 28, Anloc et Xacam, la Paludrine a été prescrite à titre préventif, à l'exclusion de tout autre produit, pendant toute la durée des essais, sous forme de comprimés de Chloriguane dosés à 0 g. 10 et selon la posologie classique.

— adultes et enfants au-dessous de 12 ans : une unique prise hebdomadaire de 0 g. 30, soit 3 comprimés ;

- enfants de 5 à 12 ans : 0 g. 20, soit 2 comprimés ;
- enfants au-dessous de 5 ans : 0 g. 10, soit 1 comprimé.

Les trois autres villages, Socxièm, Soctrao et Xaco II, traités par la Nivaquine à la même dose hebdomadaire unique et dans les mêmes conditions, ont servi de témoins.

Les distributions ont été faites très régulièrement, toujours le même jour de la semaine et sous surveillance européenne.

Enfin, nous avons contrôlé les résultats de deux façons différentes :

- 1) par l'enregistrement quotidien, puis mensuel, des paludéens avérés, c'est-à-dire des malades fébriles porteurs d'hématozoaires ;
- 2) par l'établissement périodique des indices malariens : splénique, plasmodique et gamétique.

II. — RÉSULTATS

I. — Village de Xaco 28.

Début du traitement : le 5 août 1949.

Fin du traitement : le 20 janvier 1951.

Durée totale de l'expérience : 17 mois et demi.

Posologie : distribution hebdomadaire, en une seule fois, de 0 g. 30 chez l'adulte, 0 g. 20 ou 0 g. 10 chez l'enfant suivant l'âge.

Au cours de ces 17 mois et demi, 4 prises d'indices malariens ont été effectuées :

- la *première* : au début du traitement ;
- la *deuxième* : le 30 octobre 1949, soit 3 mois après le début du traitement ;
- la *troisième* : le 1^{er} février 1950, soit 6 mois après le début du traitement ;
- la *quatrième et dernière* : le 20 janvier 1951, soit 17 mois et demi après le début du traitement.

Elles ont donné les résultats suivants.

On observe d'abord, au cours des premiers mois du traitement, une diminution régulière et importante des indices, analogue à celle qui a lieu dans les villages traités par la Nivaquine. Des sondages effectués entre le 10^e et le 15^e mois nous ont permis de constater que les trois indices augmentent progressivement durant cette période : au delà du 17^e mois, ils atteignent ou dépassent les chiffres enregistrés au début de l'expérience. Cette évolution est ici particulièrement nette en ce qui concerne la population infantile.

Parallèlement, la courbe mensuelle des paludéens positifs révèle une recrudescence très marquée à partir du mois de novembre 1950

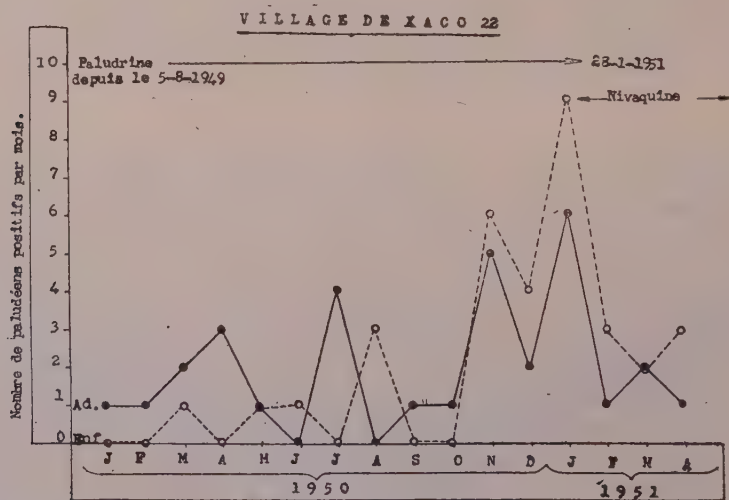
(15^e mois) qui prend des proportions telles en janvier 1951 que nous sommes obligés de remplacer la Paludrine par la Nivaquine à partir du 20 janvier : tout rentre alors rapidement dans l'ordre.

TABLEAU I

Village de Xaco 28 : évolution des indices malarieux.

Indices	1 ^{er} examen		2 ^e examen		3 ^e examen		4 ^e examen	
	5 août 1949 : au début du traitement		30 octobre 1949 : 3 mois après le début		1 ^{er} février 1950 : 6 mois après le début		20 janvier 1951 : fin du traitement 17 mois 1/2 après le début	
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Splénique	25	28,12	13,60	27	20,66	24	30	33,18
Plasmodique	2	3,90	2,40	5	4,66	2	5,50	9,29
Gamétique	1	0,78	0	1	0	0	0,50	1,32

Pour faciliter la présentation de cette courbe, nous donnerons le total mensuel des paludéens positifs et non le total journalier.



Courbe I. — Xaco 28.

Cette courbe montre d'une façon évidente que l'efficacité de la Paludrine à l'égard du paludisme « clinique » fléchit nettement et brusquement entre le 14^e et le 15^e mois du traitement préventif.

II. — *Village de Xacam.*

- Début du traitement : le 15 août 1949.
 - Fin du traitement : le 16 février 1951.
 - Durée du traitement : 18 mois.
 - Posologie : distribution hebdomadaire en une seule fois de 0 g. 30 de Paludrine chez l'adulte, 0 g. 20 ou 0 g. 10 chez les enfants.
- Au cours de ces 18 mois, 4 prises d'indices malariens furent effectuées, en particulier une au début et une autre à la fin du traitement, dont les résultats établis séparément pour les adultes et les enfants, sont les suivants :

TABLEAU II

Village de Xacam : Evolution des indices malariens.

Indices	1 ^{er} examen		2 ^e examen		3 ^e examen		4 ^e examen	
	11 août 1949 : début du traitement		29 octobre 1949 : 4 mois 1/2 après le début		6 février 1950 : 1 an après le début		16 février 1951 : fin du traitement, 18 mois après le début	
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Splénique	36,15	40	18,82	19	16,66	22	28,19	41,86
Plasmodique	3,07	6	4,11	4	4	4	3,35	9,30
Gamétique	0	2	1,17	0	0	0	0	2,32

Bien qu'ici les chiffres obtenus soient moins caractéristiques que pour le village précédent, on retrouve néanmoins en fin de traitement, c'est-à-dire au 18^e mois, comme pour Xaco 28, une tendance très nette des indices à évoluer vers l'aggravation, surtout chez les enfants.

La courbe des cas de paludisme enregistrés durant la même période révèle une recrudescence importante de la maladie à partir du 13^e mois, qui atteint son maximum en janvier 1951, c'est-à-dire 17 mois après le début du traitement, à tel point que nous devons substituer, le 16 février, la Nivaquine à la Paludrine collective ; un mois plus tard, la courbe a repris un aspect presque normal.

L'exemple de Xacam est particulièrement intéressant car, dès le début de la poussée, en septembre 1950, nous avons donné 5 comprimés par semaine, soit 0 g. 50 de Paludrine au lieu de 0 g. 30 : cette modification de la posologie n'a pas empêché les répercussions rapides de la paludrino-résistance.

D'autre part, l'expérience, pour ce village, a été poussée d'une façon plus complète : en effet, en date du 5 septembre 1951, soit après 7 mois et demi de prophylaxie continue par la Nivaquine, nous avons cessé les distributions de ce produit qui a été remplacé pour la seconde fois par la Paludrine. La courbe d'indisponibilité indique nettement que, en dépit de cette longue période durant laquelle toute la population fut traitée par la Nivaquine, la biguanido-résistance s'est néanmoins maintenue dans les mêmes conditions puisque un mois environ après la reprise de la Paludrine, on assiste de nouveau à une très forte poussée palustre dans le village de Xacam, à tel point que la Nivaquine doit être, une fois encore, substituée à la Paludrine à partir du 20 janvier 1952, tout rentrant dans l'ordre dès le mois de mars (voir courbe ci-jointe). Cette rémanence de la résistance des hématozoaires à la Paludrine au delà de 7 mois constitue un fait original qu'il conviendrait toutefois de vérifier expérimentalement dans d'autres pays, car ses conséquences sont évidemment de première importance en ce qui concerne la prévention collective du paludisme par la Paludrine.

III. — Village de Anloc.

- Début du traitement : 19 août 1949.
- Fin du traitement : 15 janvier 1951.
- Durée totale de l'expérience : 17 mois.
- Posologie : distribution hebdomadaire en une seule fois de 0 g. 30 de Paludrine chez l'adulte, 0,20 ou 0,10 chez l'enfant.

Durant cette période, le village a fait l'objet de 4 prises d'indices malariens, dont une au début et une autre à la fin du traitement.

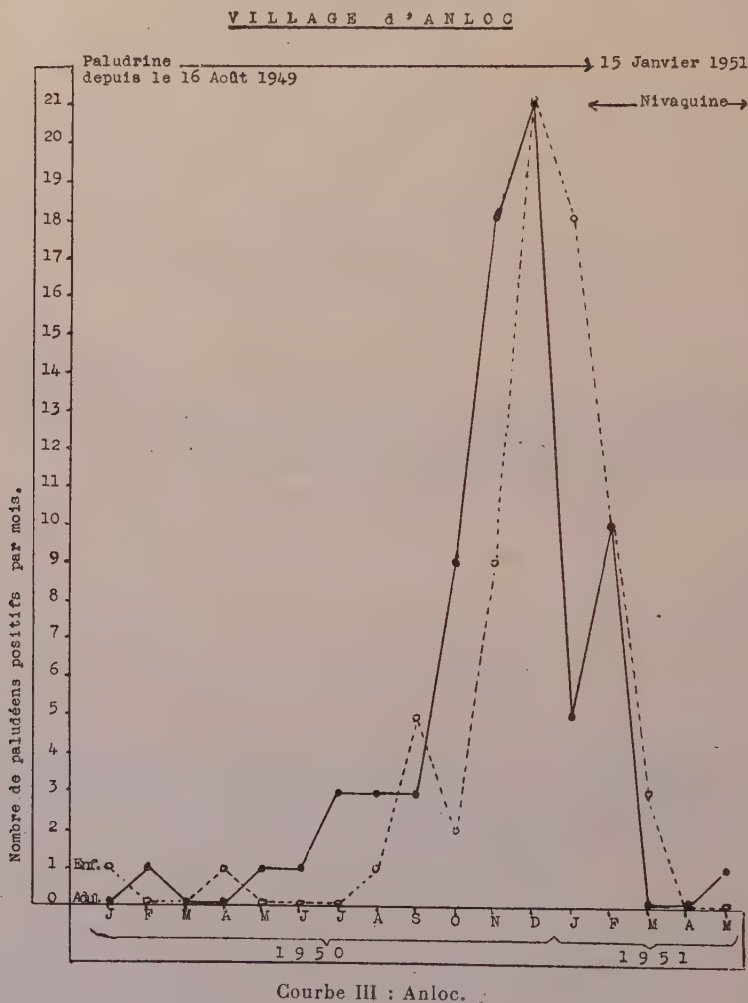
Le tableau suivant permet de comparer ces différents indices :

TABLEAU III

Village de Anloc : évolution des indices malariens.

Indices	1 ^{er} examen		2 ^e examen		3 ^e examen		4 ^e examen	
	19 août 1949 : début du traitement		31 octobre 1949 : 2 mois 1/2 après le début		7 février 1950 : 7 mois 1/2 après le début		15 janvier 1951 : fin du traitement. 17 mois après le début	
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Splénique	31	33,33	21,92	16,66	16	26	34,55	27,06
Plasmodique	5	13,33	3,50	8,33	4	4	14,70	14,68
Gamétique	1	6,66	0,87	0	0	2	2,94	8,39

Ces chiffres montrent qu'au cours des premiers mois, l'indice splénique et les taux d'infestation sanguine diminuent incontestablement, mais que environ 7 mois et demi après le début de l'expérience, l'indice splénique et l'indice gamétique des enfants tendent à remonter sensiblement. A la fin du traitement (17^e mois), les indices sont largement en voie d'augmentation, ce qui correspond parfaitement à la courbe des paludéens avérés pour la même période.



des cas de paludisme, qui fait place en septembre, c'est-à-dire au 13^e mois de la cure, à une franche recrudescence de la maladie. Cette poussée brutale, sans tendance à la régression spontanée, bien au contraire, gêne l'exploitation au point que nous devons intervenir le 15 janvier 1951 en substituant la Nivaquine à la Paludrine.

Autrement dit, pour les trois villages considérés, c'est entre le 12^e et le 14^e mois que le « paludisme clinique » commence à se manifester de nouveau d'une façon alarmante.

Enfin, fait digne d'être noté, en même temps que l'augmentation de la morbidité palustre, nous avons vu reparaitre, dans les trois villages traités par la Paludrine, un pourcentage anormal de cas graves et d'accès pernicieux, alors que ceux-ci restaient exceptionnels dans les centres soumis régulièrement à la Nivaquine.

IV. — Villages témoins.

Durant la même période, trois villages, Socxiem, Soctrao et Xaco II ont été traités uniquement par 0 g. 30 de Nivaquine hebdomadaire (0,20 ou 0,10 chez l'enfant). Les distributions y ont été effectuées également d'une façon très régulière, ainsi que le contrôle périodique. Il est intéressant de constater que ces trois villages témoins, n'ont présenté durant ce temps aucune poussée anormale, même au cours des changements de saison : le taux d'indisponibilité est resté remarquablement stable d'un bout à l'autre de l'expérience et les variations des indices ont été très faibles.

TABLEAU IV

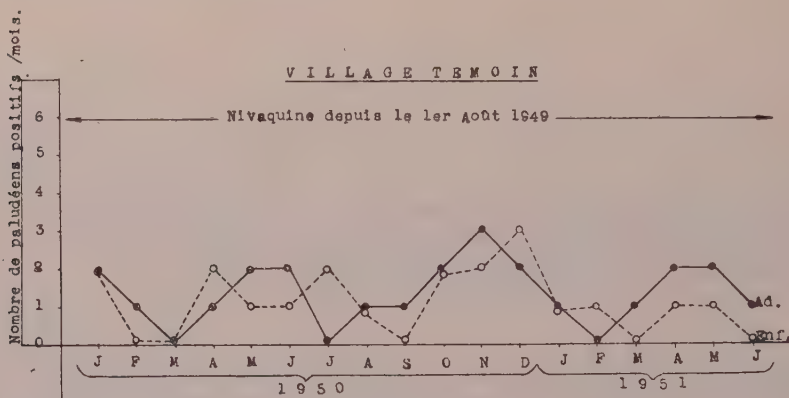
Village témoin : évolution des indices malarieux.

Indices	1 ^{er} examen		2 ^e examen		3 ^e examen		4 ^e examen	
	15 août 1949 : début du traitement		20 octobre 1949 :		15 février 1950 :		10 janvier 1951 :	
			Suite du traitement					
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Splénique	18	30,76	16	16,66	17,14	14,28	17,64	10,83
Plasmodique	12	10,25	3	6,66	3	2,85	2	1,66
Gamétique	4	5,12	0	0	0,50	0	0	0

Le comportement de chacun de ces trois villages soumis à la Nivaquine hebdomadaire ayant été, à peu de chose près, identique, en vue de simplifier les schémas, nous les avons réunis en un seul groupe sous le nom de « village témoin », qui comporte ainsi 586 personnes. Les chiffres ci-dessus doivent donc s'entendre comme les moyennes des trois villages ainsi rassemblés.

On voit d'après cette série d'indices que ceux-ci se maintiennent dans des limites tout à fait rationnelles, compte tenu de l'influence des variations saisonnières ou autres : ils indiquent incontestablement une situation malarienne stable d'une façon permanente faisant suite à l'amélioration normale des premiers mois.

La courbe mensuelle des paludéens avérés est elle-même parfaitement stable dans l'ensemble et correspond bien à la séquence des indices rapportés plus haut.



Courbe IV.

La comparaison de ces derniers chiffres et du nombre des hospitalisations pour paludisme avec les précédents montre à l'évidence une différence des plus importantes quant au comportement des deux antipaludiques de synthèse dans le temps, à l'avantage de la Nivaquine. Par ailleurs, les faits concordent étroitement dans les villages traités par la Paludrine : c'est en effet entre le 12^e et le 14^e mois, du moins dans les conditions locales, que le fléchissement de la Paludrine semble se répercuter sur le taux du paludisme clinique.

Il convient d'ajouter que :

1^o Le paludisme, en Indochine, étant provoqué par le *Pl. falciparum* dans près de 90 o/o des cas, c'est par suite surtout ce plasmodium que nous avons en vue lorsque nous parlons de paludrino-résistance.

2° Sur un fond d'hyperendémie permanente, il existe, dans la brousse indochinoise, à l'occasion des deux changements de saison annuels, deux périodes de recrudescence normale du paludisme dont la plus marquée est en général celle qui correspond à la fin de la saison des pluies et qui va du 15 octobre au 15 décembre environ.

Depuis fort longtemps, ces poussées périodiques constituent pour nous des critères d'efficacité à l'égard des nouveaux antipaludiques dont nous recherchons l'action préventive : elles nous permettent de voir dans quelle mesure ces produits se trouvent débordés par l'endémie ou, au contraire, sont susceptibles de maintenir un taux de morbidité faible et stable en dépit des réinfestations massives. Or, c'est précisément au cours de la recrudescence saisonnière de la fin de l'année 1950 que nous avons pu constater pour la première fois le fléchissement brutal de l'efficacité de la Paludrine. Afin de répondre par avance à une critique éventuelle basée sur ce fait, nous préciserons que :

a) au cours des essais, les poussées saisonnières précédentes n'eurent aucune influence visible sur le comportement de la population traitée par la Paludrine : il en fut ainsi, en particulier, de celle d'octobre à décembre 1949 qui correspondait au 3^e ou 4^e mois de traitement. Seule, la poussée saisonnière de fin 1950, correspondant au 13^e ou 14^e mois de traitement préventif ininterrompu, s'est traduite par une augmentation considérable de la morbidité palustre dans chacun des trois villages en expérience : autrement dit, la Paludrine conserve son efficacité pendant les premiers mois de la cure, la résistance au médicament ne se produisant que d'une façon relativement tardive, c'est-à-dire vers le 7^e ou 8^e mois d'après les indices, les conséquences cliniques n'apparaissant qu'ultérieurement ;

b) enfin, argument de grande valeur, les 3 villages témoins soumis pendant la même période à la Nivaquine hebdomadaire, n'ont présenté aucune variation notable de leur morbidité palustre : ils ont constamment conservé, y compris lors des poussées saisonnières et des derniers mois du traitement, la même stabilité. Le taux des paludéens avérés restant partout très satisfaisant. On ne peut qu'être frappé par la différence considérable qui existe entre les courbes d'indisponibilité des centres traités par la Paludrine, dont les « clochers » sont très importants et celle qui traduit l'évolution des villages témoins ayant reçu de la Nivaquine.

Il en a d'ailleurs été de même dans de nombreux autres villages de plantations traités de 1949 à 1952 par la Nivaquine seule et qui ne rentrent pas dans le cadre des essais rapportés ici : leur exemple nous permet cependant d'affirmer que certains d'entre eux, actuellement soumis depuis 38 à 40 mois à la Nivaquine préventive sans interruption, n'ont pratiquement jamais accusé les répercussions des poussées saisonnières.

En définitive, l'examen des indices et des courbes d'indisponibilité pour paludisme suffit à montrer l'incontestable apparition d'une

résistance à la paludrine, qui semble commencer vers le 7^e ou le 8^e mois et se manifeste cliniquement, dans les conditions locales, vers le 13^e ou 14^e mois. Ces constatations sont très voisines de celles qui ont été faites par VAN GOOR et coll. en Indonésie en 1950.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

I. D'une série de recherches précédemment effectuées en Indochine, nous avons conclu en 1950 que la Nivaquine et la Paludrine étaient de puissants schizonticides, peu toxiques et faciles à manier mais que néanmoins la Nivaquine possédait une efficacité notablement supérieure à l'égard du *Pl. falciparum* et du *Pl. vivax*.

II. Il nous restait à étudier la valeur des deux produits dans le temps : déjà, de 1946 à 1950, en dépit de remarquables succès remportés dans de nombreux pays, au double point de vue curatif et préventif, par la Paludrine, différents auteurs avaient mis en évidence, d'abord chez l'animal puis chez l'homme, des phénomènes de *résistance* plus ou moins tardive des hématozoaires à un traitement prolongé par la Paludrine. Dans le but de vérifier le comportement respectif des deux synthétiques après plusieurs mois de traitement, nous avons entrepris du mois d'août 1949 au mois de février 1951 des essais de prophylaxie collective à l'aide de ces deux produits sur la population vietnamienne de 6 villages de plantation situés aux environs de Hônquan, dans la zone d'hyperendémie palustre du Nord de la Cochinchine, où 90 0/0 des accès sont dus au *Pl. falciparum*.

III. Trois villages furent soumis pendant 18 mois consécutifs à un traitement préventif exclusif par la Paludrine, à raison de 30 cg. par semaine en une seule fois pour l'adulte et de 20 ou 10 cg. pour l'enfant suivant l'âge. Parallèlement, trois autres villages, dans les mêmes conditions et durant la même période, reçurent uniquement de la Nivaquine, à des doses identiques. Le contrôle comportait :

- la prise périodique des indices malarieux classiques ;
- l'enregistrement quotidien puis mensuel du nombre des paludéens avérés.

IV. Les résultats ont été les suivants :

a) dans les villages traités par la Paludrine :

— Le taux d'infestation sanguine, d'abord très amélioré, se stabilise pendant quelques mois puis commence à augmenter à partir du 7^e mois environ.

— Le taux de la morbidité palustre devient instable vers le 12^e mois du traitement : il augmente ensuite brusquement à partir du 13^e mois et devient inquiétant à partir du 15^e. En même temps, les cas graves et les accès pernicioeux deviennent plus fréquents.

Autrement dit, on relève dans la pratique, c'est-à-dire cliniquement, une résistance très nette de l'hématozoaire (*Pl. falciparum*) au médicament à partir du 13^e mois : il devient alors dangereux de poursuivre la prophylaxie collective par la Paludrine et l'on peut considérer que la population cesse d'être efficacement protégée, même si la posologie hebdomadaire est augmentée (0,50 cg. au lieu de 0,30).

b) D'autre part, il semble que la résistance des hématozoaires à la Paludrine soit de longue durée puisque, dans un village où elle s'était nettement manifestée, nous l'avons vue, après reprise du traitement par la Nivaquine pendant 7 mois et demi, réparaître avec toutes ses conséquences dès que la Paludrine fut prescrite à nouveau.

c) Au contraire, le comportement des villages témoins traités par la Nivaquine hebdomadaire montre que ce dernier produit conserve toute son efficacité : en effet, même après 40 mois de distributions ininterrompues et lors des poussées saisonnières, les indices et le taux de morbidité palustres demeurent stables dans des limites très satisfaisantes.

En conclusion, il nous paraît évident que la Paludrine, en dépit de ses qualités et de sa haute valeur schizonticide, n'est pas indiquée pour la réalisation d'une prophylaxie collective prolongée en milieu d'hyperendémie palustre : elle est acceptable pour une prévention de courte durée n'excédant pas 7 ou 8 mois au maximum ; au delà de cette limite, en raison d'une biguanido-résistance tardive des hématozoaires qui semble atteindre sa plus grande intensité du 12^e au 14^e mois après le début de la cure, elle n'offre plus aucune sécurité.

Il nous paraît important que de telles notions, encore insuffisamment admises en Indochine, soient mieux connues de tous les milieux qui ont à charge la protection de nombreux effectifs contre le paludisme, en particulier l'armée et les planteurs. De même que nous avons insisté autrefois sur la nécessité de dépasser en prophylaxie collective, la dose hebdomadaire de 0,20 cg. d'abord préconisée par certains auteurs pour la Paludrine, nous insistons actuellement sur l'obligation de substituer un autre produit antipaludique à la Paludrine après les 6 premiers mois de traitement ou encore d'alterner Paludrine et Nivaquine si l'on veut, au cours de la prévention collective du paludisme en zone de grande endémie, éviter le grave inconvénient de la biguanido-résistance, phénomène qui se trouve amplement confirmé par les résultats recueillis en Indochine et que nous venons d'exposer.

(Travail du Service Médical des Terres Rouges.
Hôpital de Quanloi. Cochinchine).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CANET (J.). — 1. Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique : la Nivaquine ou 3.038 R. P., in *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 527.
2. CANET (J.). — 2. Essais du traitement curatif du paludisme aigu par un nouveau dérivé synthétique : la Nivaquine C., in *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 584 à 588.
3. CANET (J.). — 3. Essais du traitement curatif du paludisme aigu par la Paludrine en Indochine, in *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 690 à 696.
4. CANET (J.). — 4. Efficacité comparée de la Nivaquine et de la Paludrine dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu en Indochine, in *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 661 à 665.
5. CANET (J.). — 5. Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la Nivaquine B (Résoquine) et la Paludrine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 165-168.
6. CANET (J.). — 6. Nivaquine et Paludrine, Posologie curative optimale, in *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 278 à 285.
7. BETTINI (S.). — *Riv. Parasit.*, 1948, 9, 107 cité par COWELL et coll. (1949).
8. WALLS (E. S.). — *British Medical Journal*, 1948, 2, 225.
9. ABBOTT (P. M.). — *British Medical Journal*, 1949, 4, 413.
10. COVELL (G.), NICOL (W. D.), SCHUTE (P. G.) et MARYON (M.). — *British Medical Journal*, 1949, 4, 88.
11. DAVEY (D. G.). — The use of avian malaria for the discovery of drugs effective in the treatment and prevention of human malaria. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1946, 40, n° 3-4, 453-471.
12. HAWHING (F.). — Activation of Paludrine *in vitro*. *Native*, 1947, March 22, 409.
13. BISHOP (ANN) et BIRKETT (BETTY). — Acquired resistance to Paludrine in *Plasmodium gallinaceum*. *Nature*, 1947, June, 28, 885-886.
14. WILLIAMSON (J.), BERTRAM et LOURIE (E. M.). — Effects of Paludrine and other antimalarials. *Nature*, 1947, June 28, 885-886.
15. ROLLO (I. M.), WILLIAMSON (J.) et LOURIE (E. M.). — Acquired Paludrine resistance in *Plasmodium gallinaceum*. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1946, 42, n° 2, 241-248.
16. BISHOP (ANN) et MAC CONNACHIE (E. W.). — Resistance to Sulpha-guanidine and Paludrine in the malaria parasite of the fowl (*Pl. gallinaceum*). *Nature*, 1948, 2, 541-543.
17. HAWHING (F.) et PERRY (W. L. M.). — Resistance to Proguanil (Paludrine) in a mammalian malaria parasite (*Pl. cynomolgi*). *Lancet*, 1948, nov. 27, 850.
18. SCHMIDT (L. H.), GENTHER, CLARA (S.), FRADKIN (R.) et SQUIRES (W.). — Development of resistance to chlorguanide (Paludrine) during treatment of infections with *Plasmodium cynomolgi*. *J. Pharm. and exper. therap.*, 1949, 95, n° 3, 382-398.
19. SEATON (D. R.) et LOURIE (E. M.). — Acquired resistance to Proguanil (Paludrine) in *Plasmodium vivax*. *Lancet*, 1949, March 5, 394-395.

20. ADAMS (A. R. D.) et SCATON (D. R.). — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1949, 42, 314.
21. GAUD (J.), SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — Action comparée de la Nivaquine et du Chloriguane en prophylaxie collective du paludisme. *Bull. Inst. Hygiène Maroc*, 1949, 6, 121-129.
22. EDESON (J. F. B.) et FIELD (J. W.). — Proguanil resistant *Falciparum malaria* in Malaya. *British Medical Journal*, janv. 21, 1950, 147-151.
23. VAN GOOR (W. TH.), LODENS (S. G.) et ALLIER GOMEZ (J.). — Essais de prophylaxie clinique du paludisme par le proguanil et la Nivaquine dans une communauté de Java. *Docum. Nearl. et Indon. de Morbis. Tropicis.*, 1950, 2, n° 4.

SUR LA PELLAGRE EN GUYANE FRANÇAISE

Par HERVÉ FLOCH, MAURICE RIVIEREZ et PIERRE SUREAU (*)

L'alimentation en Guyane Française est indiscutablement peu abondante en produits frais. *A priori* les avitaminoses devraient être relativement fréquentes en ce pays où la base de l'alimentation est bien souvent les conserves (viandes et légumes) et où les fruits ne sont pas aussi abondants qu'ils pourraient l'être.

Durant les années de guerre, alors que le ravitaillement était encore plus difficile que d'ordinaire, nous n'avons cependant observé et assez rarement que deux avitaminoses franches : l'avitaminose B₁ (Béribéri) et l'avitaminose A (Héméralopie).

Depuis longtemps nous songions à la possibilité de la présence de la pellagre dans notre Département sud-Américain mais nous n'avions pu jusqu'ici lui rattacher la moindre observation clinique.

Or, en 1952, nous venons d'en observer trois cas indiscutables presque successivement.

*
* *

La pellagre est une des avitaminoses les plus répandues, les plus fréquentes, les plus graves.

Des statistiques — certes déjà anciennes — donnent en 1932, 50.000 cas de pellagre en Roumanie, en 1916, 175.000 pellagreaux dans les états du Centre et du Sud des U. S. A. avec une mortalité de 54 o/o des pellagreaux hospitalisés. La maladie est très répandue à l'état endémique en de nombreux pays d'Amérique du Sud, parmi les populations rurales pauvres.

On la trouve non seulement dans les pays consommateurs de

(*) Séance du 8 octobre 1952.

Bull. Soc. Path. Ex., n° 2, 1953.

mais (Italie, Roumanie, Espagne, Sud des U. S. A., Amérique du Sud), mais aussi dans les Indes, la Chine, en Nigéria, en Russie.

A côté de la pellagre endémique on a signalé de véritables épidémies dans des camps de prisonniers, camps de concentration, et pendant les guerres (300.000 cas en 1938 pendant la guerre civile en Espagne).

D'autre part on observe aussi des cas sporadiques de pellagre.

*
* *

Il nous paraît utile de faire ici un rappel clinique de cette affection fort bien étudiée par les auteurs déjà anciens (1) et dont l'étude a été reprise par les auteurs modernes (2) à qui nous faisons pour ce rappel de larges emprunts.

Dans sa forme complète, la pellagre est caractérisée par la coexistence de trois ordres de signes : signes cutanés, signes digestifs, signes nerveux.

Mais à côté des formes complètes, typiques, de pellagre, on observe des formes monosymptomatiques dues à la facilité avec laquelle se dissocient les manifestations cliniques de l'avitaminose nicotinique ce qui a été signalé comme un des caractères les plus curieux de cette affection.

Ainsi tandis que dans les pays tempérés, peu ensoleillés, de nombreux cas d'avitaminose se présentent avec des troubles digestifs, ou nerveux, ou digestifs et nerveux associés, mais sans atteinte cutanée (« pellagre sans pellagre »), à l'opposé existent des formes cutanées monosymptomatiques (ancien érythème pellagroïde) qui doivent être plus fréquentes sous les climats chauds où les individus carencés sont soumis à une forte insolation, puisque c'est la lumière solaire qui déclenche l'apparition de ces accidents cutanés.

A souligner que la pellagre infantile doit être bien connue chez le nourrisson à l'allaitement artificiel comme chez le plus grand enfant car elle passe souvent inaperçue et les troubles qu'elle provoque (arrêts de croissance, stomatites, vomissements, diarrhées) sont rattachés faussement à d'autres étiologies alors que le diagnostic exact conduirait à une thérapeutique spécifique active.

Passons rapidement en revue ces différents groupes de symptômes de la pellagre.

1° *Les accidents cutanés.* — L'érythème pellagreux peut avoir un début brutal, s'installant rapidement après une exposition au soleil, chez un sujet jusque-là sain en apparence. D'autres fois on note l'existence, au moins dans les semaines précédentes de dyspepsie, d'asthénie, traduisant les atteintes digestives et nerveuses latentes.

L'installation de l'érythème peut donc être caractéristique.

Sa topographie aussi est très particulière : il atteint essentiellement les régions découvertes et exposées au soleil : dos des mains, dos des pieds, remontant plus ou moins haut sur les membres jusqu'à la limite des vêtements, le visage (masque pellagreux), le cou et la face antérieure du thorax (collier de CASALS).

On insiste encore sur la limite généralement nette des lésions.

L'aspect de l'érythème lui-même est aussi évocateur : au début, œdème et congestion avec peau rouge lisse, tendue (des vésicules, des bulles, peuvent apparaître) avec sensations de brûlures, puis, après quelques jours, la peau s'affaisse, se ride, sa couleur fonce ; il se produit une exfoliation en général en lambeaux. La peau est alors sèche, rugueuse (pelle agra) et hyperpigmentée. Puis la préparation se produit laissant un épiderme neuf, fin et rosé (mal de la rose).

L'évolution est donc elle aussi typique, la disparition des lésions survenant en quelques semaines ou quelques mois.

Mais souvent des poussées successives s'observent laissant alors des modifications persistantes du tégument : atrophie ou épaissement.

2° *Les accidents digestifs*. — Ils sont classiquement précoces et habituels mais d'intensité variable d'un sujet à l'autre. Le tube digestif est atteint dans son ensemble, donnant à décrire, des modifications variées : glossite pellagreuse, stomatite, pharyngite, œsophagite, entérocologie et rectite (avec diarrhée ou constipation).

Mais la gastrite est le plus constant et le plus important des symptômes digestifs, se traduisant par de la dyspepsie, des brûlures d'estomac, de l'anorexie avec hypo ou achlorhydrie.

3° *Les accidents nerveux*. — Les signes nerveux peuvent être discrets et peu caractéristiques. On a insisté sur les vertiges et autres troubles psycho-sensoriels, les troubles psycho-moteurs, les troubles émotionnels (anxiété, irritabilité) ; existent enfin des signes généraux : asthénie, insomnie, céphalée.

Dans les cas graves se constitue la « folie pellagreuse », à type de psychose dépressive ou maniaco-dépressive, où prédominent les épisodes mélancoliques pouvant conduire à des idées de suicide (et au suicide, par immersion le plus souvent).

*
* *

Selon l'évolution de l'affection, on peut séparer des pellagres aiguës évoluant d'une seule tenue vers la mort, et des formes chroniques de longue durée.

La forme aiguë est une forme complète où les signes digestifs et nerveux sont particulièrement accusés : à une diarrhée profuse s'associent de la prostration, du délire. La température est élevée et en deux à huit semaines la mort vient mettre un terme à cette pellagre maligne qui a été appelée aussi pellagre typhoïde.

Dans la forme chronique ordinaire, la pellagre évolue pendant des années et même des dizaines d'années. Elle procède par poussées apparaissant le plus souvent, au printemps et à l'automne (en pays tempérés), suivies d'amélioration, mais devenant chaque année

de plus en plus sévères. Au cours de cette longue évolution s'installent des manifestations permanentes : l'atrophie cutanée marque le terme évolutif des poussées érythémateuses, l'atteinte digestive se prolonge en gastrite, colite, tandis qu'une atteinte diffuse de la moelle et de l'encéphale se traduit par des vertiges, des troubles de la marche, des tremblements et des contractures persistantes.

Une affection intercurrente finit par emporter ces malades ou bien une complication aiguë digestive (hémorragie, perforation) ou nerveuse (troubles mentaux, coma).

A l'opposé de ces cas d'évolution grave, mortelle, il est des formes légères dans lesquelles les signes d'une atteinte bénigne se reproduisent par poussées pendant 2 ou 3 ans, puis guérissent, sans laisser de séquelles.

Le pronostic de ces dernières formes est favorable. D'ailleurs la thérapeutique spécifique par la vitamine PP a transformé le pronostic des formes graves dont le taux de mortalité est actuellement ramené à zéro lorsque le diagnostic est porté assez tôt et lorsque la thérapeutique spécifique est énergiquement mise en œuvre.

*
* *

La pellagre est en effet indiscutablement admise maintenant comme étant une maladie par carence : carence alimentaire ou carence conditionnée en vitamine PP (amide nicotinique).

La vitamine PP est fournie normalement à l'organisme par les protides d'origine animale (particulièrement la viande).

Les céréales (sauf l'orge), les légumes (sauf le soja), les fruits en contiennent fort peu ou pas du tout ; les sources les plus riches sont constituées par les extraits hépatiques et la levure de bière sèche.

Le maïs étant particulièrement pauvre en amide nicotinique il n'est pas étonnant que la pellagre sévisse dans les pays où il forme la base de l'alimentation car en ces pays, en outre, on consomme en général peu de viande. Mais il n'est pas étonnant non plus qu'on observe cette affection dans des régions où l'alimentation est à base de millet, de seigle ou de riz, où les régimes sont toujours déséquilibrés. Ceux-ci expliquent aussi la pellagre épidémique lorsque les possibilités alimentaires sont très déficitaires (famines, guerres, etc.).

La pellagre sporadique peut être alimentaire (régime sans viande, régime famélique) ou par carence conditionnée (alcoolisme chronique, troubles du fonctionnement du tube digestif).

L'action de la lumière a été diversement appréciée. Certains auteurs lui font jouer un rôle prédominant ; c'est ainsi que JAUSION (3) classe la pellagre dans les photodynamismes à sensibilisateurs

endogènes; ceci n'est vrai, au plus, que pour l'érythème pellagreux qui n'est, on le sait, qu'un des symptômes de la pellagre.

La thérapeutique antipellagreuse par l'amide nicotinique aux résultats rapides et frappants suffit à démontrer définitivement que la pellagre est bien une maladie par carence.

Mais les pellagreux sont presque toujours des multicarencés et il est utile d'administrer en plus de la vitamine PP les autres principes importants du complexe B et notamment : l'aneurine (B_1), la riboflavine (B_2), l'adénine (B_3) et l'acide panthoténique (B_5).

L'amide nicotinique doit être administrée (en général *per os*, en trois fois) aux doses quotidiennes de 0 g. 30 à 1 g., suivant la gravité de l'affection, chez les adultes, pendant la première semaine; ensuite on peut diminuer les doses de moitié. Chez l'enfant on en administre généralement 15 mg. par kg. de poids durant une semaine.

*
* *

Voyons maintenant les trois observations que nous avons relevées au début de 1952.

K. E., âgé de 43 ans, né à Paris, est arrivé en Guyane en juin 1951 et depuis lors est employé comme chef de chantier sur la route Bélizon-Saül qui pénètre en plein cœur de la forêt guyanaise.

Au début de janvier 1952 il a constaté que le dos de ses mains rougissait, gonflait et présentait de petites vésicules suivies de suintement puis de desquamation. Vers la mi-janvier les mêmes lésions apparaissent au cou puis à la fin du même mois au dos des pieds et à la face.

Une semaine plus tard les lésions se sont étendues aux jambes et aux épaules, enfin aux bras.

Le malade se plaint de sensations de tension et de brûlures au niveau des zones cutanées intéressées.

Au moment de l'examen, le 20 février 1952, on note des rougeurs en plaque sur les diverses régions atteintes au niveau desquelles la peau desquame finement. Les paumes des mains et les plantes des pieds sont absolument intactes.

Le malade est hospitalisé à Cayenne (hôpital des Sœurs de Saint-Paul) depuis le 5 février 1952 (Dr M. RIVIÈREZ).

On pense d'abord à une dermite irritative : le malade est en contact permanent avec le gaz-oil, mais la localisation strictement aux régions découvertes fait penser à un érythème pellagreux. On sait aussi que l'alimentation est surtout à base de conserves sur ces chantiers de la route.

Le malade qui est depuis son hospitalisation à Cayenne soumis à un régime « désintoxicant » n'est pas amélioré par diverses thérapeutiques; c'est ainsi que les antihistaminiques de synthèse, la vitamine B_{12} et la vitamine F sont inactifs.

Il est alors mis au traitement par l'amide nicotinique : une injection de 0 g. 10 durant trois jours puis l'administration de 4 comprimés à 5 cg. par jour pendant 12 autres jours (*).

(*) Nicobion Lematte et Boinot.

L'amélioration est immédiate et le malade sort complètement guéri le 16 mars 1952 et reprend son service sur le chantier de la route Bélizon-Saül.

..

L. P. est né à Cayenne le 27 avril 1912. Il consulte le 17 mars 1952 au Dispensaire B en vue de l'obtention d'un certificat de travail.

A l'examen on note ce jour des lésions dont le siège est le caractère le plus net. Elles atteignent en effet : les membres supérieurs depuis le milieu du bras (limite de la manche courte) jusqu'à la main (sauf la paume) ; les membres inférieurs depuis le milieu de la cuisse (limite du short) jusqu'au pied (sauf la plante) ; la partie supérieure du thorax et la base du cou exposés à la lumière par l'échancrure de la chemise ; rien de net encore au visage.

Ces lésions siègent donc électivement et uniquement sur les parties découvertes.

Les téguments à leur niveau sont de teinte érythémateuse plus ou moins foncée et nettement infiltrés. Par endroits on observe de la desquamation, en d'autres, des zones hypochromiques. On ne trouve pas de troubles nets de la sensibilité.

Ces lésions existent depuis trois semaines environ et leur apparition semble dès l'abord en relation avec la profession du sujet qui depuis le même temps à peu près porte du pain en plein soleil alors qu'il évitait soigneusement toute insolation auparavant.

Les conditions d'apparition, l'aspect et la topographie des lésions font porter le diagnostic d'érythème pellaigreux.

Le malade avoue un éthylisme de longue date. Il ne présente ni troubles digestifs, ni troubles neuro-psychiques manifestes.

Le traitement par la vitamine PP (*) est entrepris : 2 ampoules à 0 g. 10 par jour pendant 5 jours puis 1 ampoule à 0 g. 10 par jour pendant 4 autres jours.

A ce moment, le malade est déjà très amélioré. En effet, les lésions ont pratiquement disparu : affaissement de l'infiltration tégumentaire, effacement de l'érythème et disparition de la desquamation remplacée par une hyperpigmentation.

Le malade est alors mis à la Vitamine PP (**) *per os* pour consolider cette amélioration : deux dragées de 0 g. 05 par jour pendant 20 jours, avec prescription diététique : pas d'alcool, alimentation variée.

Une biopsie cutanée a été pratiquée puisqu'il s'agissait notamment d'éliminer le diagnostic de lèpre ; elle a donné les résultats suivants : « infiltrats dermiques, épiderme peu touché, lèpre improbable, pas de B. H. » (J. BABLET).

..

F. P. Créole, âgée de 25 ans, habite Cayenne.

Elle se présente à la Consultation annexe de l'I. P. le 9 avril 1952 pour des manifestations cutanées ayant débuté il y a 4 mois.

A l'examen on note des lésions siégeant électivement sur les parties découvertes : sur les membres supérieurs depuis le milieu du bras

(*) Dipégyl Roussel.

(**) Nicotamide Spécia.

jusqu'au dos de la main, sur les jambes depuis le genou jusqu'au cou-de-pied, à la base du cou et à la face.

Les téguments sont le siège d'un érythème rouge vineux ; ils sont infiltrés et présentent par place de la desquamation et de l'hyperpigmentation (celle-ci au niveau des lésions les plus anciennes).

Ces lésions sont « prurigineuses ».

Par ailleurs le visage est rouge dans son ensemble ; on note des conjonctives injectées (aribo flavinose associée).

Les manifestations cutanées procèdent par poussées survenant notamment dans les jours qui précèdent les règles : poussées érythémateuses avec infiltration et prurit. Ces poussées sont suivies de périodes d'accalmie : desquamation suivie d'hyperpigmentation. En même temps, les règles sont devenues peu abondantes et de courte durée.

On ne note pas de troubles digestifs mais au point de vue neuropsychique, de l'hyperexcitabilité, de l'euphorie, à rattacher peut-être uniquement à un éthylisme chronique indiscutable.

La malade est traitée par la Vitamine PP (*) *per os* : 20 cg. par jour.

Le 12 avril 1952 les règles sont revenues sans avoir été accompagnées de recrudescence des signes cutanés. Le traitement est continué aux mêmes doses pendant 10 jours au total.

Le 16 avril on observe la disparition presque complète des érythèmes. Les règles ont été normales.

La malade est revue le 7 mai 1952. Elle vient d'avoir ses règles sans nouvelles manifestations cutanées. L'amélioration se maintient. L'hyperpigmentation a remplacé les lésions érythémato-squameuses.

Les examens de laboratoire n'ont donné aucun résultat intéressant.

*
* *

De ces observations et de cette étude nous concluons que la pellagre existe indiscutablement en Guyane française, si nous n'y avons observé jusqu'ici que des formes incomplètes. L'alcoolisme a joué plus ou moins dans deux de nos cas un rôle prédisposant certain.

Il est évident pour nous qu'en Guyane la ration alimentaire est en général pauvre en vitamine PP ; bien souvent la pellagre doit exister sans que le diagnostic exact puisse être porté ; les avitaminoses PP frustes sont certes encore plus fréquentes.

Il faut songer aux formes monosymptomatiques, digestives et nerveuses qui jusqu'ici passent évidemment inaperçues alors que le diagnostic exact conduit à la mise en œuvre d'un traitement spécifique avec résultats remarquables.

Ne pas oublier surtout la possibilité de la carence en vitamine PP méconnue chez les nourrissons et les enfants.

Il est nécessaire dans le traitement antipellagreu d'associer les principales autres vitamines du complexe B avec la vitamine PP.

Institut Pasteur de la Guyane française.

(*) Nicotamide Spécia.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CASTELLANI (A.) et CHALMERS (A.). — Pellagra. *Manual of Tropical Medicine*. London, 1919.
- (2) JUSTIN-BESANÇON. — La Pellagre et les avitaminoses nicotiniques. *Précis de Pathologie Médicale*, 6, Masson et Cie, Paris, 1946.
- (3) JAUSION (H.) et PAGÈS (F.). — Les accidents causés par la lumière. *Journal Médical Français*, n° 4, avril 1936.

CLASSIFICATION DE LA LÈPRE

PAR ROLAND CHAUSSINAND (*)

La question de la classification de la lèpre préoccupe, avec juste raison, la grande majorité des léprologues. En effet, la lutte anti-lépreuse prend d'année en année une plus large extension dans le monde et le nombre, relativement faible, des spécialistes qualifiés se révèle de plus en plus insuffisant. De ce fait, une lutte anti-lépreuse efficace n'est actuellement réalisable dans la plupart des régions où la lèpre est endémique que par une coopération rationnelle de tout le corps médical. La mise au point de la classification de la lèpre est donc devenue un problème urgent dont la solution ne peut plus être différée.

Les classifications utilisées jusqu'à présent sont toutes facilement comprises par les léprologues, mais leur diversité rend, en général, le classement des malades difficile et souvent hermétique, à la majorité des médecins non spécialisés. Ces médecins demandent avec insistance l'adoption d'une classification unique, simple et universellement acceptable, fondée principalement sur les signes cliniques de la maladie.

En effet, l'emploi d'une classification basée sur les examens histopathologiques ne peut être généralisé dans les pays insuffisamment développés. En outre, l'interprétation de ces examens, même effectués par des laboratoires compétents, est loin d'être toujours identique.

Au contraire, un classement correct des malades par la clinique est, avec l'aide des examens bactériologiques, pratiquement toujours possible.

Nous n'avons nullement l'intention de présenter une classification personnelle. Nous avons simplement cherché à grouper les données les plus utiles que nous ont apportées les deux classifications les

(*) Séance du 9 juillet 1952.

mieux étudiées, c'est-à-dire celles proposées par les Congrès du Caire et de La Havane.

Ainsi, nous divisons la lèpre en deux types : *lèpre bénigne* et *lèpre maligne*, la lèpre bénigne comprenant la lèpre tuberculoïde et la lèpre indéterminée. Comme le démontre le schéma ci-dessous, les lésions cutanées des formes tuberculoïde et indéterminée ont tant de points communs qu'il nous paraît justifié de grouper ces deux formes et de les opposer comme type bénin au type malin, lépromateux. Cette division de la lèpre en deux types présente, selon notre expérience, un grand avantage au point de vue didactique. Elle permet, en outre, aux médecins non expérimentés de classer correctement leurs malades d'une manière simple et rapide.

Certains auteurs estiment que la lèpre indéterminée ne peut être considérée comme une forme bénigne puisqu'elle est susceptible d'évoluer vers le type malin. Cet argument ne nous paraît pas valable car la lèpre tuberculoïde peut également évoluer vers le type malin. D'autre part, la lèpre indéterminée se révèle, non seulement parfois stable, mais peut même se transformer en lèpre tuberculoïde. D'ailleurs, si l'on admet l'existence d'une lèpre maligne, toutes les autres formes de la maladie ne pouvant être qualifiées de malignes sont à inclure, logiquement, dans le groupe des lèpres bénignes.

Dans ce projet de classification, nous nous sommes efforcé de n'employer que des termes ayant la même racine dans la plupart des langues modernes. Le sens des symboles utilisés dans la nomenclature abrégative peut donc être aisément compris dans les langues anglaise, espagnole, portugaise, néerlandaise, italienne, allemande et française.

L'emploi généralement admis du terme « macule » pour définir certaines lésions cutanées de la lèpre n'est pas satisfaisant. En effet, le mot « maculé » désigne en dermatologie spécialement des taches qui tranchent par leur coloration sur la teinte générale du tégument et qui ne présentent ni surélévation, ni changement de consistance, alors que, depuis toujours, des altérations cutanées saillantes sont dénommées « macules », notamment dans la lèpre tuberculoïde, par la grande majorité des léprologues. Nous estimons que l'usage de cette expression qui a été adoptée, à défaut d'un terme plus exact, par d'éminents dermatologistes, tels que JEANSELME et KLINGMÜLLER, devrait être maintenu dans la terminologie de la lèpre.

Voici le schéma de la classification que nous proposons :

I. — CLASSIFICATION PRIMAIRE

LÈPRE BÉNIGNE

Représente, en général, la forme du début de la lèpre.

Caractérisée par des lésions cutanées, dénommées *léproumes* (macules, papules, très rarement nodules)

ou par des lésions névritiques, acrotériques (altération de la sensibilité périphérique, polynévrite, troubles trophiques, paralysies, mutilations)

ou par l'association de lésions cutanées et névritiques,

LÉSIONS CUTANÉES, d'ordinaire bien délimitées. Tendanc: marquée à l'extension périphérique, à la coalescence et à la résolution par le centre.

Disposition fréquemment asymétrique.

Troubles de la sensibilité superficielle, plus ou moins prononcés, toujours présents au niveau des lésions.

Pas de lésions appréciables des MUQUEUSES, du système oculaire proprement dit et des organes internes dans les cas légers et modérés. Ces lésions sont rares et peu marquées dans les cas avancés,

Examen bactériologique de la MUQUEUSE PITUITAIRE, généralement négatif (91 o/o) (*). Bacilles, le plus souvent, rares et non groupés en globies.

Examen bactériologique des LÉSIONS CUTANÉES, négatif dans plus de la moitié des cas (57 o/o). Bacilles, d'ordinaire rares, sauf en période de poussée évolutive ou en phase de « réaction ». A quelques exceptions près, pas de bacilles groupés en globies.

RÉACTION A LA LÉPROMINE, fréquemment positive (80 o/o). Une réaction négative indique chez les malades non traités qu'une évolution maligne est à craindre.

LÈPRE MALIGNE

Se montre, en général, secondaire à la forme bénigne.

Caractérisée par des lésions cutanées, dénommées *léproumes* (macules, papules, nodules, infiltrations)

qui sont, pratiquement toujours associées à des lésions névritiques, acrotériques, parfois cliniquement peu apparentes (altération de la sensibilité périphérique, polynévrite, troubles trophiques, paralysies, mutilations).

LÉSIONS CUTANÉES, mal délimitées, sur tout quand elles sont lisses ou peu infiltrées. Pas de tendance à l'extension périphérique et à la résolution par le centre.

Disposition fréquemment symétrique.

Modifications de la sensibilité superficielle, inconstantes et parfois même absentes au niveau des lésions.

Lésions des MUQUEUSES, du système oculaire et des organes internes, assez rares et souvent peu marquées dans les cas légers. Augmentent en fréquence et en gravité avec l'avancement de la maladie.

Examen bactériologique de la MUQUEUSE PITUITAIRE, très fréquemment positif (73 o/o) (*). Résultat, pratiquement toujours positif dans les cas avancés (97 o/o). Les bacilles sont le plus souvent nombreux et en partie groupés en globies.

Examen bactériologique des LÉSIONS CUTANÉES, toujours positif (100 o/o). Le plus souvent, présence de très nombreux bacilles, en partie groupés en globies.

RÉACTION A LA LÉPROMINE, toujours négative (100 o/o). Exceptionnellement, la réaction peut devenir faiblement positive à la suite d'un traitement prolongé.

(*) Les pourcentages indiqués se rapportent aux résultats de nos examens de 1.290 malades non traités.

II. — CLASSIFICATION SECONDAIRE

LÈPRE BÉNIGNE

LÈPRE TUBERCULOÏDE (T)

LÉSIONS CUTANÉES (c) érythémateuses (rose à rouge violacé), saillantes (macules, papules, rarement nodules) de consistance souvent molle.

Hypertrophie très fréquente et d'ordinaire très marquée des nerfs superficiels.

OU LÉSIONS NÉVRITIQUES (n), acrotériques (forte hypertrophie, souvent moniliforme, des troncs nerveux, polynévrite). Tendance à l'abcédation, à la caséification et à la sclérose).

Le diagnostic clinique différentiel est souvent difficile. Il peut être fondé sur la forte hypertrophie moniliforme des troncs nerveux et sur la forte intensité de la réaction à la lépromine.

LÈPRE INDÉTERMINÉE (I)

LÉSIONS CUTANÉES (c) lisses et plates (macules : hypopigmentées, faiblement érythémateuses ou hyperpigmentées). L'apparition d'une légère surélévation du bord de la lésion indique une transformation probable en lèpre tuberculoïde ou en lèpre lépromateuse.

Pas d'hypertrophie des nerfs superficiels.

OU LÉSIONS NÉVRITIQUES (n) acrotériques (hypertrophie modérée et régulière des troncs nerveux, polynévrite). Pas d'abcédation. Sclérose peu marquée.

Le diagnostic clinique différentiel est souvent difficile. Il peut être fondé sur l'hypertrophie modérée et régulière des troncs nerveux et sur la faible intensité de la réaction à la lépromine.

LÈPRE MALIGNE

LÈPRE LÉPROMATEUSE (I.)

LÉSIONS CUTANÉES (c) érythémateuses (rose saumoné, rouge cuivré, rarement rouge violacé; peu de tendance à l'hypopigmentation), plus ou moins infiltrées, fréquemment très surélevées (macules, papules, nodules infiltrations), de consistance souvent très ferme.

Assez souvent, très légère hypertrophie des nerfs superficiels notamment des nerfs cervicaux qui sont palpables.

La forme névritique (n), acrotérique, pure, sans altérations cutanées concomitantes n'existe vraisemblablement pas dans la lèpre lépromateuse du début. Elle ne pourrait être d'ailleurs diagnostiquée que par l'examen histopathologique.

Du fait de la dissémination de l'agent pathogène par voie sanguine, les lésions névritiques sont pratiquement toujours associées à des lésions cutanées. Mais, dans les cas récents, les troubles polynévritiques sont souvent absents ou minimes (hypertrophie modérée des troncs nerveux; sclérose peu prononcée). Dans les cas anciens, les lésions cutanées peuvent disparaître tandis que les troubles polynévritiques s'aggravent (hypertrophie très marquée, souvent fusiforme des troncs nerveux; forte tendance à la sclérose). Cette lèpre polynévritique résiduaire peut être diagnostiquée clinique-

Le classement précis ne peut être obtenu que par l'examen histopathologique.

OU ASSOCIATION DE LÉSIONS CUTANÉES ET NÉVRITIQUES (cn).

EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE des lésions cutanées et névritiques : présence de granulomes tuberculoïdes (cellules épithélioïdes, cellules géantes de type LANGHANS).

Le classement précis ne peut être obtenu que par l'examen histopathologique.

OU ASSOCIATION DE LÉSIONS CUTANÉES ET NÉVRITIQUES (cn).

EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE des lésions cutanées et névritiques : infiltrations de type inflammatoire chronique banal (cellules histio-lymphocytaires).

quement en se fondant sur les stigmates des lésions cutanées disparues et sur le résultat négatif de la réaction à la lépromine.

Éventuellement, examen histopathologique.

PRATIQUEMENT TOUJOURS, ASSOCIATION DE LÉSIONS CUTANÉES ET NÉVRITIQUES (cn).

EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE des lésions cutanées et névritiques : présence de granulomes formés d'histiocytes (macrophages bourrés de bacilles ou « cellules lépreuses », cellules vacuolaires de VIRCHOW contenant des globules ou des taches lysés).

TROIS VARIÉTÉS

LÈPRE TUBERCULOÏDE MINEURE (T') :

Lésions cutanées modérément saillantes (macules, papules) à surface irrégulière, micropapuleuse, souvent de type sarcôïde. Forte tendance à l'hypertrophie des nerfs superficiels.

Examen bactériologique rarement positif (muqueuse pituitaire 8 o/o, lésions cutanées 26 o/o). Bacilles rares, sauf en période de poussée évolutive. Pas de globies.

Réaction à la lépromine très fréquemment positive (92 o/o). Intensité de la réaction, en général, forte.

Pas d'état de « réaction » proprement dit.

Régression spontanée possible (les lésions cutanées s'aplatissent, deviennent hypopigmentées, puis se repigmentent).

PAS DE VARIÉTÉ PROPREMENT DITE

LÈPRE INDÉTERMINÉE ANESTHÉSIQUE (la)

De rares cas présentent, au début de la maladie, une aire d'anesthésie cutanée sans modification apparente du tégument et sans névrite. Ils peuvent être classés provisoirement comme indéterminés anesthésiques. L'examen histopathologique et surtout l'évolution ultérieure permettront un classement plus précis.

Examen bactériologique assez rarement positif (muqueuse pituitaire 3 o/o, lésions cutanées 34 o/o). Bacilles, en général, rares et sauf dans quelques cas prélepromateux.

PAS DE VARIÉTÉ PROPREMENT DITE

LÈPRE LÉPROMATEUSE DIFFUSE (Ld)

Rarement, les lésions cutanées sont étendues et diffuses sans localisation en macules, nodules ou infiltrations. Ces cas peuvent être désignés comme lépromateux diffus.

Examen bactériologique toujours positif (muqueuse pituitaire 73 o/o, lésions cutanées 100 o/o). Bacilles d'ordinaire très nombreux surtout dans les lésions cutanées, et

tent avant de disparaître). Les lésions cutanées et névritiques résiduelles montrent fréquemment une image histopathologique de nature « indéterminée » (infiltrations à cellules rondes).

Variété relativement stable. Peut, néanmoins, évoluer vers le type malin.

teux, jamais groupés en globies.

en partie groupés en globies.

Réaction à la lépromine, fréquemment positive (87 o/o). Intensité de la réaction, le plus souvent, faible.

Réaction à la lépromine toujours négative.

LÈPRE TUBERCULOÏDE MAJEURE (T^u)

Lésions cutanées très saillantes (macules papules, rarement nodules) à surface régulière. Forte tendance à l'hypertrophie des nerfs superficiels.

Examen bactériologique assez fréquemment positif (muqueuse pituitaire 12 o/o, lésions cutanées 59 o/o). Dans les lésions cutanées, les bacilles peuvent être nombreux au cours des états de « réaction » et dans les cas avancés *P. essence de globies* exceptionnelle.

Réaction à la lépromine, très fréquemment positive (94 o/o). Intensité de la réaction, généralement forte.

Apparition assez fréquente d'états de « réaction » (fièvre parfois élevée, exacerbation des lésions existantes et formation subite de nouvelles lésions. Les nodules qui peuvent apparaître sont paucibacillaires. Ultérieurement, tendance des lésions cutanées à la régression). Les « réactions » à lésions bulleuses (*lazariennes*) sont rares.

Régression spontanée, possible (processus identique à celui décrit dans la variété tuberculoïde mineure).

Pas d'état de « réaction ».

Régression spontanée possible (pigmentation normale, puis disparition des lésions cutanées).

Etats fréquents de « réaction », souvent graves (fièvre élevée, état adynamique, exacerbation des lésions existantes et formation subite de nouvelles lésions; tendance à la récidence).

Dans la lèpre lépromateuse diffuse, l'état de « réaction » peut provoquer l'apparition d'un érythème nécrosant (Lucio).

Tendance à l'aggravation progressive.

Variété relativement stable. Peut néanmoins évoluer vers la variété « Borderline » et vers le type malin (réaction à la lépromine : négative),

LÈPRE TUBERCULOÏDE
« BORDERLINE » (TB)

Stade évolutif de la lèpre tuberculoïde majeure, souvent à la suite d'états de « réaction ».

Lésions cutanées parfois très saillantes (macules, papules), de consistance molle. Surface souvent lisse, brillante et rouge foncé. Disposition fréquemment asymétrique. Tendance légère à l'hypertrophie des nerfs superficiels.

Examen bactériologique, toujours positif : (muqueuse pituitaire 38 o/o, lésions cutanées 100 o/o). Bacilles d'ordinaire, nombreux. Rares globies surtout dans les lésions cutanées.

Réaction à la lépromine généralement négative (86 o/o) ou très faiblement positive (14 o/o).

L'examen histopathologique est souvent nécessaire au diagnostic différentiel de cette variété (présence de granulomes d'aspect tuberculoïde et lépromateux, quelquefois dans la même lésion).

Pas d'état de « réaction » proprement dit.

Variété instable évoluant fréquemment vers le type lépromateux.

Forme instable. Evolue assez fréquemment vers le type malin (réaction à la lépromine négative), mais peut se maintenir au stade indéterminé et même parfois se transformer en lèpre tuberculoïde (réaction à la lépromine : fortement positive).

Forme stable. Toutefois, dans les cas anciens, les lésions cutanées peuvent disparaître tandis que les troubles névritiques augmentent d'intensité. L'image histopathologique des lésions cutanées est alors fréquemment de nature « indéterminée » (infiltrations à cellules rondes), celle des lésions névritiques conserve généralement son aspect lépromateux typique.

III. — NOMENCLATURE ABRÉVIATIVE.

1) *Classement des différentes formes de lèpre.*

LÈPRE BÉNIGNE		LÈPRE MALIGNE
LÈPRE TUBERCULOÏDE (T)	LÈPRE INDÉTERMINÉE (I)	LÈPRE LÉPROMATEUSE (L)
mineure (T')		
majeure (T'')		
« Borderline » (TB)		
cutanée (c)	cutanée (c)	cutanée (c)
maculaire (m)	maculaire (m)	maculaire (m)
proliférante (*) (p)	anesthésique (a)	proliférante (*) (p)
lazarine (l)		diffuse (d)
		type « Lucio » (l)
névritique (n)	névritique (n)	névritique (n)
cutané-névritique (cn)	cutané-névritique (cn)	cutané-névritique (cn)

2) *Degré d'avancement de la maladie (**).*

Cas léger (1)	Cas modéré (2)	Cas avancé (3)
(Les chiffres sont à placer avant les symboles c ou n)		

3) *Degré d'activité de la maladie.*

floride (f)	quiescent (q)	résiduaire (r)
(Les symboles f, q ou r sont à placer après T, I ou L).		

4) « Réaction » lépreuse.

Réaction modérée : souligner une fois ou en italiques.

Réaction forte : souligner deux fois ou en italiques soulignés.

5) *Résultats des examens bactériologiques.*

Employer les signes + ou —, d'abord pour la muqueuse pituitaire, ensuite pour les lésions cutanées et, éventuellement, névritiques.

(*) La définition « proliférante » (p) est proposée pour désigner les cas de lèpre présentant des nodules ou des infiltrations dans le but d'éviter un double emploi des lettres « n » et « i ».

(**) Le degré d'avancement de la maladie au point de vue névritique se trouve schématisé dans les « Exemples » à la fin de notre exposé.

6) *Exemples.**Classement simplifié :*

L3 ++	<i>Lèpre lépromateuse avancée.</i> Présence de bacilles dans la muqueuse pituitaire et dans les lésions cutanées.
T2 —+	<i>Lèpre tuberculoïde modérée.</i> Mucus nasal : négatif. Présence de bacilles dans les lésions cutanées.
I1 ——	<i>Lèpre indéterminée légère.</i> Examen bactériologique, négatif.

Classement plus détaillé :

<u>T'3cin</u> —+	<i>Lèpre tuberculoïde majeure avancée, cutanéonévritique, en état de « réaction » modérée.</i> Nombreuses lésions cutanées, lésions névritiques légères (anesthésie périphérique peu étendue sans troubles trophiques ou légère atrophie ou parésie). Examen bactériologique, négatif dans la muqueuse pituitaire, positif dans les lésions cutanées.
------------------	---

Classement complet :

<u>Lf3c(pm)3n</u> ++	<i>Lèpre lépromateuse avancée, floride, cutanéonévritique en état de « réaction » forte.</i> Présence de nombreuses lésions étendues et très marquées de la peau (nodules, infiltrations et macules) et de lésions névritiques très importantes (anesthésie périphérique étendue, troubles trophiques et moteurs : paralysie, atrophie, rétractions, ulcères trophiques et mutilations). Examen bactériologique, positif dans la muqueuse pituitaire et dans les lésions cutanées.
Lr2n ——	<i>Lèpre lépromateuse névritique modérée, résiduaire.</i> Pas de lésions cutanées visibles. Lésions névritiques modérées : anesthésie périphérique (très étendue sur une extrémité, de moindre extension sur plusieurs) et troubles trophiques modérés (atrophie, éventuellement, paralysie avec début de rétraction). Examen bactériologique, négatif.
Iq2c ——	<i>Lèpre indéterminée cutanée modérée, quiescente.</i> Présence d'assez nombreuses macules (hypopigmentées ou hyperpigmentées). Pas de troubles névritiques. Examen bactériologique, négatif.

Institut Pasteur, Service de la Lèpre.

Discussion.

J. TISSEUIL. — Les idées générales, qui conduisent M. CHAUSSINAND à la recherche d'une classification à la portée de tous, sont conformes au but à atteindre. Malheureusement, je crains qu'il n'y soit pas arrivé. Il y a 2 ou 3 ans qu'il nous a présenté une classification du Caire amendée. Celle qu'il nous propose aujourd'hui est celle de la Havane dont il a simplement modifié la répartition des formes.

Pour échapper aux difficultés de l'anatomopathologie, il établit sa classification sur la notion d'évolution ; c'est un symptôme subjectif peu propice à une classification générale. Si la forme maligne pourrait à la rigueur s'entendre de la forme lépromateuse, la forme bénigne peut, au contraire, difficilement comprendre la

forme tuberculoïde qui est bien définie et la forme indéterminée qui, par définition, ne l'est pas. Pour ce sous-groupe indéterminé, il écrit : « Certains auteurs estiment que la lèpre indéterminée ne peut être considérée comme bénigne puisqu'elle est susceptible d'évoluer vers le type malin. Cet argument ne nous paraît pas valable, car la lèpre tuberculoïde peut également évoluer vers le type malin. D'autre part, la lèpre indéterminée se révèle non seulement parfois stable, mais peut même se transformer en lèpre tuberculoïde ». « Si on admet la forme maligne », continue-t-il, « toutes les autres formes ne pouvant être qualifiées de malignes sont logiquement à inclure dans le groupe des lèpres bénignes ». Ce raisonnement serait valable si, plus loin, dans le détail des groupes, il n'écrivait que la lèpre tuberculoïde est relativement stable, que néanmoins elle peut évoluer vers la variété « borderline » et vers le type malin, tandis que la forme indéterminée est une forme instable qui évolue fréquemment vers le type malin. Ainsi, dans la forme bénigne, il range la lèpre tuberculoïde qui est relativement stable et la lèpre indéterminée qui est instable ; l'instabilité ne peut être considérée comme un caractère de la bénignité.

Mais ce qui rend bien incertaine toute classification qui comprendrait une forme indéterminée, est l'étendue accordée à cette forme, étendue variable suivant les auteurs de 5 à 68 o/o. M. CHAUSSINAND fonde aussi sa classification sur la réaction de Mitsuda ou tout au moins y trouve une confirmation. Il suffit de rappeler que cette réaction est par définition tardive, tandis qu'une réaction allergique est précoce et différente pour ne lui conférer aucune utilité dans la classification. Les symboles qu'il propose pour résumer les observations tels que : $T'3c1n - +$ et $Lf3c(pm)3n ++$ qui rappellent ceux de sa classification amendée du Caire : $NT2c1p - +$, malgré leur simplicité ne manqueraient pas de rebuter les omnipraticiens.

La lèpre maligne n'est pas si maligne pour qu'un lépromateux ne puisse vivre une dizaine d'années et qu'il soit convenu qu'un tel malade ne meurt pas de sa lèpre, mais d'une complication. La lèpre bénigne ne le serait pas tant qu'elle ne puisse évoluer vers la forme maligne et qu'elle ne rende impotent pour que cette notion d'évolution ne puisse servir à une classification objective.

En conclusion, il n'y a pas de doute qu'il existe un sentimentalisme géographique dans cette instabilité des classifications. Si un peu d'effort était fait, il serait possible de ne plus voir que les caractères objectifs des lésions de la peau pour y trouver les deux formes lépromateuse et tuberculoïde et adopter la classification la plus simple et la plus objective telle que je l'ai proposée en 1941.

R. CHAUSSINAND. — Le projet de classification que nous présentons n'est nullement fondé sur la notion d'évolution, mais sur les constatations cliniques et bactériologiques notées au moment de l'examen.

La possibilité d'un futur changement vers une autre forme de lèpre ne doit jamais affecter le classement du malade avant que ce changement se soit effectivement produit. C'est pour cette raison d'ailleurs que nous désignons comme lépreux de type bénin tous les malades atteints de lèpre ne présentant pas les symptômes de la forme maligne, lépromateuse.

D'autre part, sans vouloir engager avec M. TISSEUIL une discussion sur la nature de la réaction à la lépromine, nous estimons que les résultats de ce test peuvent être très utiles au classement de certains malades.

Enfin, le but d'une nomenclature abrégative est de pouvoir résumer en une courte formule l'examen complet d'un malade. Cette nomenclature peut rendre service dans les publications et notamment dans l'établissement de statistiques.

LA VITAMINOTHÉRAPIE B₁ DANS LA LÈPRE (NÉVRITES LÉPREUSES)

Par HÉRVÉ FLOCH et R. HORTH (*)

On sait que l'apparition relativement fréquente des névrites lépreuses et leur évolution au cours de la thérapeutique sulfonée posent un problème sérieux et difficile encore à résoudre (1).

Cela ne veut pas dire qu'en dépit de la thérapeutique sulfonée toutes les névrites lépreuses continuent à s'aggraver alors que bactériologiquement et cliniquement (d'après la symptomatologie cutanée et muqueuse) l'amélioration de l'affection progresse. Bien des névrites et leurs conséquences dystrophiques s'arrêtent dans leur évolution parallèlement aux autres symptômes cliniques ; ceci est surtout vrai pour les lésions nerveuses, et leurs troubles trophiques secondaires, des formes lépromateuses jeunes ; on conçoit que la fonte des lépromes intra ou périnerveux puisse entraîner une amélioration rapide et manifeste, dans la sphère nerveuse intéressée. Des névrites tuberculoïdes ou indifférenciées, elles aussi, s'améliorent ; mais malheureusement, certaines d'entre elles, en bon nombre encore, continuent pendant des mois à s'aggraver. Nous avons

(*) Séance du 9 juillet 1952.

vu que ce qui est vrai à ce point de vue pour les sulfones l'est aussi pour, au moins, certaines *thiosemicarbazones* (1).

Cette particularité peut s'expliquer peut-être par la réaction de défense de l'organisme qui aboutit au développement de tissu fibreux au niveau des éléments nobles du système nerveux; on ne peut cependant considérer cette transformation cicatricielle comme entièrement satisfaisante!

La question de la thérapeutique adjuvante des névrites et des troubles trophiques de la lèpre est donc d'un intérêt indiscutable.

*
* *

Nous avons évidemment utilisé depuis de nombreuses années la vitaminothérapie B₁ dans les névrites lépreuses, mais sans résultats remarquables; tout négatifs qu'ils soient, ces résultats n'en sont pas moins intéressants à enregistrer (2).

Voici quelques observations instructives à ce sujet :

OBSERVATION IV. — C. J., 20 ans, est atteint de lèpre à forme lépromateuse datant de 4 ans. Après une réaction au cours du traitement sulfoné il s'installe une griffe cubitale. Les cubitaux sont énormes et fusiformes, très douloureux.

La vitamine B₁ (300 mg. en injections) amène une amélioration légère des douleurs mais cette amélioration coïncide avec la fin de la réaction et n'est donc probablement pas directement consécutive à la vitaminothérapie.

OBSERVATION V. — V. G. Créole âgé de 32 ans en 1951, atteint de lèpre indifférenciée est dépisté en décembre 1948. Les cubitaux sont alors déjà très gros, les troubles de la sensibilité importants ainsi que les troubles trophiques : atrophie de la peau et des muscles de la jambe gauche et surtout un mal perforant plantaire pied droit, d'apparition récente.

Le malade est traité par la DDS. Les troubles trophiques ne se modifient d'abord en rien, puis le mal perforant paraît s'améliorer au bout de quelque temps, mais un nouvel ulcère apparaît pied gauche; les cubitaux sont toujours énormes. On administre la vitamine B₁ à ce moment, sans succès, en une série de six injections de 100 mg. (deux par semaine).

OBSERVATION VI. — R. G. âgé de 22 ans est examiné le 20 juillet 1950 pour troubles névritiques dans le domaine du sciatique poplité externe gauche. On note de l'amyotrophie aux membres inférieurs gauches, des fourmillements et des paresthésies dans tous les membres, de l'anesthésie complète face externe de la partie inférieure de la jambe gauche.

Le 26 août 1951 les troubles nerveux se sont aggravés, les cubitaux sont hypertrophiés, on note de l'acrocyanose; la biopsie est positive et l'histopathologie signe une lèpre indifférenciée; la zone anesthésique couvre toute la jambe gauche. Le malade se plaint de phénomènes douloureux le long des trajets nerveux de ses membres inférieurs et supérieurs.

Il est mis au traitement par la DDS et la vitamine B₁ associée à la vitamine C; il reçoit ainsi 12 injections de 100 mg. de vitamine B₁ au rythme de 3 par semaine et 6 de 500 mg. de vitamine C (+) à raison de 2 par semaine. Pas d'action sur les névrites.

Ces constatations peuvent être résumées dans le tableau suivant :

	Sexe	Forme	Douleurs	Troubles nerveux			Traitement	Doses	Action sur les névrites
				Trophiques	Névritiques	Griffes			
K. G.	H	L	+	+	++	o	Vitam. B ₁	1.500 mg	Nulle
H. V. D.	H	T	++	+	++	o	Vitam. B ₁ + Vitam. D	700 mg <i>per os</i> 360 mg.	Nulle Nulle
T. R.	F	TR	+	+++ ulcér. des doigts	+++	+++	Vitam. D + Vitam. B ₁	180 mg. 300 mg.	Nulle Nulle
C. J.	H	L	++ (au cours d'une réaction)	++	++	+	Vitam. B ₁	300 mg.	Amélioration
V. G.	H	I	±	++	++	+	Vitam. B ₁	600 mg.	Nulle
R. C.	H	I	++	++	++	o	Vitam. B ₁ + Vitam. C	1.200 mg. 3.000 mg.	Nulle

* *

Les résultats de la vitaminothérapie B₁ sur les névrites lépreuses sont donc pratiquement nuls, ce que nous enregistrons depuis des années.

Si nous le signalons plus particulièrement maintenant c'est d'une part parce que bien des léprologistes sont encore tentés devant des névrites lépreuses d'utiliser la vitamine antinévritique (ce qui ne peut, comme résultat pratique, que faire perdre un temps précieux) et aussi afin de poursuivre notre étude de l'activité de la vitaminothérapie antilépreuse.

Nous avons en effet déjà étudié l'utilisation dans la lèpre de la vitamine D₂ (traitement de CHARPY), de la vitamine C, de la vitamine PP et de la vitamine E.

La vitamine D₂ a été utilisée dans différentes formes cliniques de lèpre avec les conclusions suivantes :

« Nous terminerons en constatant que la vitaminothérapie D₂ à hautes doses s'est montrée pratiquement inactive, en dehors d'une action favorable sur l'état général, chez 17 lépreux guyanais, 8 atteints de formes indifférenciées et 9 de formes tuberculoïdes mineures. Sur quatre autres malades atteints de forme tuberculoïde réactionnelle, deux seulement étaient en pleine réaction, tous deux

ont été améliorés au point de vue cutané mais non au point de vue nerveux ; ceci ne confirme que dans une certaine mesure les résultats bien plus rapides et bien plus complets de CAPURRO et de GUILLOT.

Les essais de traitement des formes tuberculoïdes réactionnelles par la vitaminothérapie D₂ à hautes doses méritent, cependant, à notre avis, d'être poursuivis » (3).

La vitamine C en utilisation dans les réactions tuberculoïdes de la lèpre nous a permis d'écrire :

« Il serait intéressant de poursuivre ces tentatives avec des doses encore plus élevées (2 et même 4 g. quotidiens) d'acide ascorbique à administrer par toutes les voies possibles, certains malades supportant en effet assez difficilement la voie intramusculaire.

Dès maintenant, nous sommes en mesure de dire que dans les cas de lèpre tuberculoïde réactionnelle, la vitamine C à hautes doses nous a donné des résultats intéressants, plus intéressants que ceux que nous avons obtenus à l'aide de la vitamine D₂ à hautes doses (4). »

Nous avons constaté que la vitamine PP pouvait être utilisée avec avantage dans les réactions lépreuses en général :

« Les réactions lépreuses » se manifestent chez des malades atteints de forme lépromateuse (« réactions léprotiques ») et chez des malades atteints de forme tuberculoïde (« tuberculoïdes réactionnelles *ab initio* » et « tuberculoïdes en réaction »).

OBSERVATION I. — H. V. P. Indochinois de 59 ans, dépisté en août 1950 pour une amyotrophie progressive des interosseux de la main droite, et un début de griffe. Les troubles névritiques ont commencé en janvier 1950 par une zone anesthésique région cubitale de l'avant-bras droit.

Le malade a consulté parce que des douleurs sont apparues en juillet 1950, surtout au niveau de son nerf cubital droit qui est légèrement noueux, et aussi pour des douleurs névritiques des quatre membres. Une biopsie en zone anesthésique montre une inflammation chronique à structure tuberculoïde. La réaction de Mitsuda est positive.

Un traitement à base de Sulfone-mère est commencé en août (une injection par semaine de 1.200 mg.).

De plus on essaye contre les douleurs la vitaminothérapie B₁ (*) *per os* ; 700 mg. n'amènent aucun changement dans les douleurs.

Un traitement type « Charpy » est alors institué. En 3 mois H. V. P. reçoit 24 injections, soit 360 mg. de Vitamine D₂ (**). A l'issue de cette série, il n'y a aucune modification des douleurs ni des autres troubles nerveux.

Il est intéressant de signaler que ce malade qui ne présentait aucune

(*) Béviline de Spécia.

(**) Stérogyl 15 de Roussel.

lésion cutanée a vu se développer en mars 1951, autour de la cicatrice de biopsie, pratiquée dans la zone cubitale anesthésique de l'avant-bras, un nodule tuberculoïde infiltré, à surface brillante et violacée, du type tuberculoïde réactionnel.

OBSERVATION II. — T. R. Créole de 15 ans est atteinte de lèpre à forme tuberculoïde réactionnelle ; elle est très améliorée au point de vue cutané par un traitement sulfoné mais présente des névrites cubitales avancées avec griffes serrées, nombreuses ulcérations des doigts et amyotrophies.

Un traitement par la vitaminothérapie D₂ à hautes doses amène une amélioration nette de l'état général, mais pas de modifications des névrites. Un essai à l'aide de la vitamine B₁ injectable (500 mg.) n'a non plus aucune action favorable.

OBSERVATION III. — K. G. Métis Créole-Hindou présente depuis 1938 une forme lépromateuse d'évolution bénigne dans son ensemble. Quelques macules infiltrées et de petits nodules des lobes des oreilles ont régressé en 3 ans et en 1942 on ne trouve pas de bacilles à la biopsie. Les troncs nerveux sont cependant augmentés de volume. Il existe des modifications importantes de la sensibilité mais aucun trouble moteur ou trophique. L'amélioration persiste jusqu'en janvier 1949 ; à ce moment il se produit une éruption de macules lépromateuses au visage et au thorax ; cette poussée est rapidement jugulée par un traitement intense de 1.500 F *per os*.

Cependant les nerfs cubitaux restent très augmentés de volume et malgré un traitement sulfoné extrêmement régulier des douleurs névritiques cubitales gauches et une amyotrophie du 1^{er} espace interosseux s'installent en mars 1951, 13 ans après la première constatation d'une névrite hypertrophique. 300 mg. de vitamine B₁ en 12 injections n'amènent pas de sédation des douleurs. En juillet 1951 12 injections de la même vitamine (ampoules de 100 mg.) (1.200 mg. au total) n'ont guère plus d'action favorable ; par contre chez ce malade la vitaminothérapie PP amène une sédation remarquable des douleurs névritiques.

« La vitaminothérapie PP peut être employée préventivement ; elle augmente nettement la tolérance aux divers sulfones ».

« Lors de la réaction léprotique elle-même, si possible, continuer la thérapeutique sulfonée, au besoin en diminuant les doses administrées, mais en cas de réactions graves (atteinte oculaire, fièvre importante, etc...) on pourra être conduit à supprimer momentanément la thérapeutique sulfonée, mais ce sera toujours à regret. Dans le cas de lésions oculaires réactionnelles, on essaiera auparavant une sulfone monosubstituée (telle que la Succinyl-sulfone) par la voie intraveineuse.

« Comme traitement adjuvant : d'une part l'anthiomaline intraveineuse, d'autre part et surtout, la vitaminothérapie PP.

Il convient de laisser ou de mettre au traitement sulfoné

actif (DDS principalement) les réactions tuberculoïdes, avec comme adjuvants encore les vitaminothérapies D₂ ou C à hautes doses » (5).

Enfin nous avons étudié l'action dans les névrites et les troubles trophiques de la lèpre du tocophérol avec les conclusions suivantes :

« La thérapeutique sulfonée de la lèpre nous donne indiscutablement, dans l'ensemble, d'excellents résultats. Nous traitons par les sulfones françaises (Sulfone-mère et 1.500 F) nos malades atteints des trois formes de l'affection : forme tuberculoïde, forme indifférenciée, forme lépromateuse. Malheureusement comme la plupart des auteurs qui étudient la question nous enregistrons souvent, notamment dans les formes tuberculoïdes et indifférenciées, un échec au moins relatif de cette thérapeutique dans les névrites et leurs conséquences trophiques (ulcères, amyotrophies, etc...). C'est pourquoi la vitamine E nous paraît intéressante à essayer plus largement en traitement adjuvant dans ces cas relativement fréquents.

La dose de 20 mg. par jour, dose minimum, par la voie buccale (comprimés ou ampoules buvables ou capsules), doit en règle générale être poursuivie assez longtemps avant que l'on puisse juger des résultats de cette thérapeutique (deux mois par exemple) » (2).

Institut Pasteur de la Guyane Française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FLOCH (H.) et HORTH (R.). — L'association sulfone-thiosemicarbazone dans la thérapeutique antilépreuse. *Publ. n° 232 de l'I. P. de la Guyane*, juin 1951.
- (2) FLOCH (H.) et HORTH (R.). — Intérêt du tocophérol dans le traitement des névrites et des troubles trophiques de la lèpre. *Publ. n° 245 de l'I. P. de la Guyane*, août 1951.
- (3) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — La vitaminothérapie D₂ à hautes doses (traitement de CHARPY) dans les formes tuberculoïdes et indifférenciées de la lèpre. *Publ. n° 195 de l'I. P. de la Guyane*, août 1949.
- (4) FLOCH (H.) et SUREAU (P.). — Intérêt de l'acide ascorbique dans le traitement des lèpres tuberculoïdes réactionnelles. *Publ. n° 252 de l'I. P. de la Guyane*, janvier 1952.
- (5) FLOCH (H.). — Les réactions lépreuses sont-elles évitables ? Comment les traiter. *Publ. n° 254 de l'I. P. de la Guyane*, février 1952.

ESSAI SUR LE POUVOIR INFECTANT NATUREL
DES *GLOSSINA PALPALIS* DE LA RÉGION DE YAOUNDÉ
(CAMEROUN FRANÇAIS)

(2^e note)

Par ÉMILE ROUBAUD et SABBAS GHELELOVITCH (*)

Un nouvel envoi d'environ 200 *Glossina palpalis-palpalis* vivantes, capturées dans des localités diverses de la région suburbaine de Yaoundé, a été effectué à l'Institut Pasteur de Paris, par les soins de nos excellents collaborateurs MM. J. RAGEAU et J.-P. ADAM, Entomologistes de l'Office de la Recherche Scientifique Outre-mer, détachés au Service d'Hygiène mobile et de Prophylaxie du Cameroun français. Ces mouches, obligeamment convoyées par M. DUTREUX, Chef du bureau d'Etudes des Constructions à l'O. R. S. O. M. nous sont arrivées par avion le 7 avril dernier, après avoir été capturées dans leurs stations naturelles pendant le courant de la semaine précédente. Elles étaient réparties en six cages correspondant chacune à une localité de capture déterminée.

Détermination du pouvoir infectant naturel. — Il a pu être déterminé, à la fois par des expériences de transmission et par l'examen des flagellés présents chez les glossines, qui appartenaient, comme celles de la précédente expérience (1950), à la sous-espèce *palpalis-palpalis*.

1^o *Expériences de transmission* : Le 10 avril 1952, l'ensemble des mouches (160 environ) a été mis à piquer sur une chèvre et les repas infectants furent renouvelés le lendemain sur le même animal récepteur. Cette chèvre, d'un poids de 23 kgs., avait contracté, un an plus tôt, en avril 1951, une infection pure par *Tr. cazalboui* (*vivax*) transmise par les piqûres d'un lot de *Gl. caliginea* provenant de la région de Douala, suivant une expérience relatée antérieurement (E. ROUBAUD, L. MAILLOT et J. RAGEAU, 1^{re} note, 1952). Traitée le 6 septembre 1951 par 100 mg. de chlorure d'antricyde, la chèvre, dans un état clinique sérieux, guérit rapidement et complètement de cette première infection trypanosomienne, tant au point de vue clinique que parasitologique.

Les piqûres des *Gl. palpalis palpalis* de Yaoundé, qui intervinrent 7 mois plus tard, déterminèrent, chez ce même animal, l'apparition d'une deuxième infection qui put être caractérisée comme produite par *Tr. congolense*. Les flagellés de ce type apparurent dans le

(*) Séance du 12 novembre 1952.

sang de la chèvre à partir du 3 mai, soit 22 jours après les piqûres des *Glossina palpalis* à éprouver (*). Les parasites furent à peu près constamment visibles dans la circulation jusqu'au 20 juin, date à laquelle l'animal, en très mauvaise condition, dut être soumis à une nouvelle cure de 5 mg. par kilogramme de chlorure d'antricyde qui les fit immédiatement disparaître. Le contrôle de l'infection par *Tr. congolense* fut effectué par A. Provost qui obtint le passage par inoculation péritonéale du flagellé, de la chèvre aux souris, tandis qu'aucun des rongeurs (cobayes) qui servirent journellement à l'entretien des mouches, pendant plus de deux mois, ne prit d'infection.

Un mois après l'expérience positive de transmission du *congolense* à la chèvre précédente, un chevreau de trois mois fut soumis, pendant 4 jours (du 7 au 10 mai), aux piqûres des glossines restant de l'expérience (vingt-cinq mouches). Ce deuxième animal ne s'est pas infecté. Les dissections et examens des mouches ont permis de reconnaître, par la suite, qu'il n'existait plus, à cette période, de glossines contaminées dans le lot.

2° *Détermination des mouches infectées.* — L'examen de toutes les glossines mortes ou mourantes a été effectué systématiquement depuis le début de l'expérience pour la recherche des flagellés. Les résultats sont exprimés par le tableau ci-après :

Localité de capture	Nombre des mouches examinées		Durée des examens	Infections positives	Date de mort des mouches infectées
	♂	♀			
Nkol	16	10	21-4 ; 20-5	1 ♀	24-4
Oyom-Abang	11	11	8 4 ; 30-5	0	
Oliga	14	10	16-4 ; 29-5	0	
Mintotomo	11	16	11-4 ; 30-5	0	
Afemé	19	8	8 4 ; 28-5	0	20-4 28-4
Etoudi	13	21	8 4 ; 30-5	2 ♂	
Total	84	76		3	

On voit que sur un ensemble de 160 *Gl. palpalis palpalis* capturées dans la région suburbaine de Yaoundé, la présence de flagellés fut relevée chez trois mouches : l'une provenant de N'Kol, les deux autres d'Etoudi. Il s'agissait, dans les trois cas, d'une

(*) L'expérience fait bien ressortir, entre autre, la disparition, après 7 mois, de l'action protectrice de l'antricyde, chez un animal exposé aux piqûres des glossines contaminées.

infection typique du tube digestif et de la trompe par *Tr. congolense*. Ces constatations confirment celles qui ont été exposées antérieurement (ROUBAUD, COLAS-BELCOUR et RAGEAU, 1950) d'après lesquelles ce trypanosome est certainement dominant dans le secteur suburbain. Les stations de N'Kol et d'Etoudi, déjà signalées par J. RAGEAU (1949-1950) dans ses premières enquêtes sur la présence de flagellés chez les glossines de Yaoundé, se manifestent comme le siège d'une enzootie trypanosomienne permanente due à cet agent infectant.

BIBLIOGRAPHIE

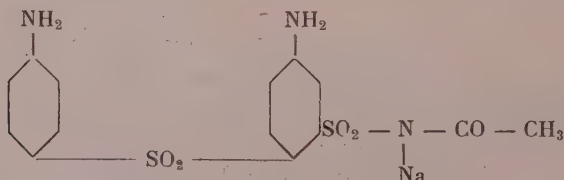
- ROUBAUD (E.), COLAS-BELCOUR (J.) et RAGEAU (J.). — Essai sur le pouvoir infectant naturel des *Glossina palpalis* aux environs de Yaoundé. Ce *Bull.*, 1950, 43, 50-53.
- ROUBAUD (E.), MAILLOT (L.) et RAGEAU (J.). — Infection naturelle de *Glossina caliginea* dans les gîtes à palétuviers de Douala, Ce *Bull.*, 1952, 45, 206-208.

SUR LE TRAITEMENT SULFONÉ DE LA LÈPRE DEVENIR DE LA DIAMINODIPHÉNYLSULFONEACÉTYLSULFONAMIDE ADMINISTRÉE PAR LA VOIE BUCCALE DANS L'ORGANISME. MODE D'ACTION

Par HÉRVÉ FLOCH, ANDRÉ LECUILLER et PIERRE SUREAU (*)

La Promacétin.

La Promacétin est le sel de sodium de la 4-4' diaminodiphénylsulfone-2 sulfone acétamide ; elle a la formule développée suivante ;



Cette formule montre que la Promacétin quoique ayant la DDS comme noyau central n'est pas un dérivé de la sulfone-mère dans le sens où on l'entend habituellement, puisqu'il n'y a pas de substitution sur les fonctions amines.

(*) Séance du 12 novembre 1952.

Ce produit peu utilisé jusqu'ici en thérapeutique antilépreuse est caractérisé par sa faible toxicité (1) qui serait peut-être due au fait que la *sulfone-sulfonamide* ne se transforme pas en DDS dans l'organisme comme le font les sulfones disubstitués.

Les essais effectués par F. A. JOHANSEN et coll. (2) ont cependant montré que la Promacétin avait des propriétés antilépreuses. Nous avons déjà rapporté (3) ceux effectués au Sanatorio Colonia Nuestra Señora de las Mercedes par J. HERRERA en République Dominicaine avec ce produit et un autre voisin : la Propiosulfone.

Comme nous l'avons déjà fait pour les autres sulfones couramment employées en thérapeutique antilépreuse (4-5-6-7-8) nous avons cherché à élucider le mode d'action de la Promacétin en étudiant d'une part sa stabilité *in vitro* et d'autre part sa stabilité dans l'organisme par l'examen des résultats fournis par des dosages effectués dans le sang et l'urine de malades absorbant cette sulfone par la voie buccale.

Stabilité de la Promacétin in vitro en milieu acide.

Nos essais ont porté sur des solutions de *Diaminodiphénylsulfoneacétylsulfonamide* en solution aqueuse (*).

En effectuant la réaction de MARSHALL sur ces solutions, directement d'une part et d'autre part après chauffage de une heure au bain-marie bouillant en milieu acide chlorhydrique, nous avons toujours trouvé le même résultat pour une même concentration en sulfone, ce qui était d'ailleurs prévisible, la Promacétin ayant ses deux fonctions amines libres comme la DDS.

Stabilité de la Promacétin in vivo.

Nous avons donc effectué des dosages dans le sang et l'urine de malades recevant 3 g. de Promacétin par jour par la bouche. Ces dosages ont été effectués avant et après hydrolyse et les résultats que nous avons obtenus exprimés en milligrammes de Promacétin pour 100 cm³ de sang ou d'urine sont reportés dans le tableau suivant où SH représente le taux de sulfone trouvé sans hydrolyse et H celui obtenu après hydrolyse.

(*) La Diaminodiphénylsulfoneacétylsulfonamide pure a été fournie par la Maison Parke et Davis par l'intermédiaire du docteur SHARP que nous remercions.

Malades	Prises journalières	Matin				Après-midi			
		Sang		Urine		Sang		Urine	
		H	SH	H	SH	H	SH	H	SH
1	3 g.	3,6	3,6	192	192	3,8	3,8	128	128
2	3 g.	3,1	3,1	178	178	3,6	3,6	139	139
3	3 g.	2,5	2,5	302	302	3	3	218	218
4	3 g.	3,1	3,1	165	165	3,8	3,8	200	200
5	3 g.	1,7	1,7	114	114	1,3	1,3	105	105
6	3 g.	2,5	2,5	113	113	1,7	1,7	84	84

L'examen de ces chiffres montre que les résultats obtenus avant et après hydrolyse, aussi bien pour le sang que pour l'urine, sont identiques. La Promacétin passe donc vraisemblablement dans le sang et dans l'urine sans transformation.

L'administration quotidienne de 3 g. de Promacétin par la bouche permet d'obtenir une sulfonémie moyenne variable suivant les malades et oscillant entre 3 mg. 8 et 1 mg. 3 avec comme valeur moyenne 2 mg. 5 o/o.

Les variations pour un même malade sont faibles au cours de la journée et ne dépassent pas 0 mg. 8.

Toxicité et Activité de la Promacétin.

La toxicité de la Promacétin comparée à celle des autres sulfones est faible. En effet, les docteurs SHARP et AUGÉ que nous remercions ont bien voulu nous donner des renseignements sur les recherches effectuées à la Section de Pharmacologie des Laboratoires de recherches de la Maison PARKE et DAVIS au sujet de l'activité antimicrobienne et de la toxicité de la *sulfone-sulfonamide*.

D'après ces renseignements les concentrations bactériostatiques de différentes sulfones pour un bacille tuberculeux humain sont les suivantes en milligrammes pour 100 cm³ : Promin 106, Promizole 40, Diasone 80, Promacétin 40. L'activité de cette dernière est donc comparable à celle du Promizole mais elle est deux fois plus forte que celle de la Diasone, deux fois et demi plus forte que celle de la Promin ; par contre elle est 20 fois plus faible que celle de la DDS, le taux de *Diaminodiphénylsulfone* qui inhibe la multiplication du B. K. étant de 2 mg. o/o, si l'on en croit les travaux de RIST et de COTTET (9).

La dose *per os* de Promacétin qui donne 50 o/o de mortalité chez la souris est de 26 g. 6/kg. alors que cette dose est de

0 g. 6/kg. avec la DDS d'après RIST et COTTET (10). La Promacétin est donc 44 fois moins toxique que la DDS.

Les doses d'acétosulfone donnant une mortalité de 50 0/0 chez la souris par les autres voies d'administration sont les suivantes : voie sous-cutanée : 3 g./kg., voie intraveineuse : 2 gr. 5/kg., voie intrapéritonéale : 2 g. 5/kg.

Nous pouvons comparer la toxicité de la Promacétin avec celle de la DDS en considérant le chiffre de 0 g. 50 de DDS par kilodose qui nous a donné par la voie sous-cutanée 50 0/0 de mortalité chez la souris et celui de 3 g./kg. pour la Promacétin ; ainsi nous trouvons qu'introduite dans l'organisme par cette voie la Promacétin n'est que six fois moins toxique que la DDS.

Il est remarquable que la dose de Promacétin tolérée par la bouche soit très supérieure à celle tolérée par la voie sous-cutanée contrairement à ce que nous avons observé avec la DDS (qui donne donc 50 0/0 de mortalité aux doses pratiquement égales de 0 g. 6 par kilo par la bouche et 0 g. 5 par kilo par la voie sous-cutanée).

Il est recommandé pour étudier expérimentalement la toxicité des diverses sulfones de n'utiliser que la voie buccale en raison de la différence d'absorption de ces sulfones au niveau du tube digestif (10) mais il s'agit alors d'une toxicité plus apparente que réelle.

Comme la DDS et la Promacétin sont aussi peu solubles l'une que l'autre nous avons pensé que la différence de toxicité *per os* entre la DDS et la Promacétin était due principalement à une différence d'absorption au niveau de l'intestin. Et effectivement nous avons pu constater chez plusieurs de nos malades traités à la Promacétin que 75 0/0 de celle-ci était éliminée dans les selles alors que l'on sait que la DDS est pratiquement totalement absorbée dans le tube digestif (12). Par exemple chez un de nos malades absorbant 4 g. de Promacétin nous avons eu les résultats suivants : Teneur des selles en Promacétin, 0 g. 82 0/0 ; Poids des selles, 365 g. ; Promacétin éliminée, 2 g. 99, soit 74,8 0/0 de la dose absorbée.

La tolérance que l'on reconnaît à la Promacétin n'est donc bien qu'apparente et coûteuse dans ces conditions.

Le seul fait d'avoir introduit une substitution sur un des noyaux benzéniques de la Sulfone-mère a donc suffi pour provoquer ces diminutions d'activité et de toxicité, diminutions d'ailleurs en accord avec la théorie qui prévoit que « l'introduction de substituants dans le noyau doit diminuer l'activité par l'influence stérique, étant donné qu'ils seront toujours en ortho, soit par rapport au groupement aminé, soit par rapport au groupement sulfoné » (10).

Il faut remarquer que dans la formule de la Promacétin le substituant est un groupe Sulfonamide et qu'on a ainsi réuni en une

seule, deux molécules ayant une activité bactériostatique propre (nous ne considérons pas seulement ici évidemment, l'action sur les bacilles acido-résistants) avec obtention d'un corps ayant une toxicité franchement plus faible que celle de la Sulfone-mère... mais aussi une activité nettement diminuée.

Il est très vraisemblable que la Promacétin agit par sa molécule entière.

En effet, tout au plus le groupe acétyl pourrait-il être enlevé du groupe sulfonamide dans l'organisme, la liaison noyau benzène-groupe sulfonyle étant très stable. Mais dans ce cas une fonction aminé serait créée et on devrait trouver une différence d'intensité de coloration par la réaction de MARSHALL, selon que celle-ci serait effectuée avant ou après hydrolyse. Or, ce n'est le cas ni *in vitro*.

Nous avons cherché à voir également s'il y avait une variation de la toxicité de la Promacétin lorsqu'on la chauffe en milieu acide, variation que l'on devrait déceler s'il y avait transformation en DDS.

Pour cela d'une part nous avons injecté à des souris 50 mg. de Promacétin pure en suspension, d'autre part à un autre lot de souris nous avons injecté 50 mg. de Promacétin traitée de la façon suivante : la Promacétin en solution dans l'acide chlorhydrique normal est chauffée au bain-marie bouillant pendant 1 heure. Au bout de ce temps la solution est évaporée à sec pour chasser l'acide chlorhydrique et le produit sec est remis en suspension. 50 mg. de sulfone-sulfonamide par souris de 20 g. correspondent à la dose de 2 g. 5/kg., dose limite supportée par la voie sous-cutanée, ce que nous avons confirmé.

Dans les deux cas les souris ont très bien supporté l'injection. Si la Promacétin avait été transformée en DDS, même en partie, la dose injectée aurait été mortelle dans le deuxième cas.

Ceci confirme que la Promacétin n'est pas transformée en DDS par hydrolyse ce qui paraissait d'ailleurs théoriquement vraisemblable, nous l'avons vu plus haut ; en conséquence on peut y voir un argument de plus en faveur de son action par sa molécule entière *in vivo*.

*
**

La Promacétin, sulfone de faible toxicité, mais ayant une activité *in vitro* 20 fois intérieure à celle de la DDS permet d'obtenir à la dose de 3 g. par jour *per os* une sulfonémie (en acétosulfone) assez élevée de l'ordre de 2 mg. 5 o/o et variant peu au cours de la journée.

Si l'activité *in vivo* est comparable à l'activité *in vitro*, ce qui dans le cas particulier paraît logique, 2 mg. 5 o/o de Promacétin correspondent à 0 mg. 12 o/o de DDS; or nous obtenons à l'aide de 200 mg. de Sulfone-mère, par la voie buccale, une concentration sanguine moyenne de 0 mg. 60 o/o environ en DDS.

La Promacétin ne pénètre dans le torrent circulatoire que pour la valeur de 25 o/o des doses absorbées par la bouche.

Dans ces conditions c'est, plutôt que l'inverse, l'intérêt pratique de la DDS par rapport à la Promacétin qui ressort.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SHARP (E. A.), M. D. and PAYNE (E. H.), M. D. — The presents status of the sulfones in therapy. *International Journal of Leprosy*, avril-juin 1948, 16, n° 2.
- (2) JOHANSEN (F. A.), ERIKSON (PAUL), WALCOTT (ROLLA R.), MEYER (W. H.), GRAY (HERMAN H.), PRÉJEAN (B. M.) and ROSS (Sister HILARY). — Promacétin in the treatment of leprosy. *Public Health Report*, February 17-1950, 65, n° 7, 195-207.
- (3) FLOCH (H.). — Rapport du directeur de l'I. P. de la Guyane française sur sa participation à la II^e Conférence Sanitaire Panaméricaine de Ciudad Trujillo. Septembre-octobre 1950.
- (4) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (I) Comment agit la Succinyldiaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par voie intraveineuse. *Publ. n° 224 de l'I. P. de la Guyane*, 15 février 1951.
- (5) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (II) Comment agit la Promin (sulfone disubstituée) administrée par la voie veineuse. *Publ. n° 225 de l'I. P. de la Guyane*, 25 février 1951.
- (6) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (III) Comment agit la Diaminodiphénylsulfone (sulfone-mère) administrée par les voies buccale et intramusculaire. *Publ. n° 226 de l'I. P. de la Guyane*, 10 mars 1951.
- (7) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (IV) Comment agit la Succinyldiaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale. *Publ. n° 227 de l'I. P. de la Guyane*, 20 mars 1951.
- (8) FLOCH (H.) et LECUILLER (A.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (V) Comment agit l'aminohydroxyéthylaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale. *Publ. n° 233 de l'I. P. de la Guyane*, juillet 1951.
- (9) RIST (N.) et COTTET (J.). — Les sulfones en thérapeutique. *La Presse Médicale*, n° 82, 13 août 1949.

- (10) COTTET (J.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), PERDIGEON (E.) et MOYEUX (M.). — Pharmacodynamie des sulfones. *Thérapie*, 1951, 6, n° 4 bis.
- (11) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — Traitement de la lèpre par les associations sulfonées. *Publication n° 214 de l'I. P. de la Guyane*, 25 septembre 1950.
- (12) FLOCH (H.) et LECUILLER (A.). — Peut-on considérer une posologie retard de la Diaminodiphénylsulfone administrée par la voie buccale dans le traitement de la lèpre. *Publ. n° 237 de l'I. P. de la Guyane*, août 1951.

INSTITUT PASTEUR

ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR THÉORIQUE ET PRATIQUE DE MYCOLOGIE MÉDICALE

Un enseignement supérieur théorique et pratique de Mycologie médicale est organisé à l'Institut Pasteur de Paris. Il se déroulera du 7 au 30 octobre 1953. Les inscriptions, dont le nombre est limité, doivent être adressées à M. G. SEGRETAIN, Service de Mycologie, Institut Pasteur, 25, rue du Dr Roux, Paris, 15^e. Le droit d'inscription est fixé à 4.000 fr.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1953, 2^e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 1707, MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS, PARIS
BARNÉOUD FRÈRES ET C^{ie}, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL, N° 2737. — 5-1953.